

M. Maurice LETULLE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Président du Jury

78

CONTRIBUTION

à l'Étude Pathogénique

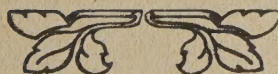
DE LA

Bacillose chez le Nourrisson

PAR

Jean AMBIES

Licencié ès Sciences

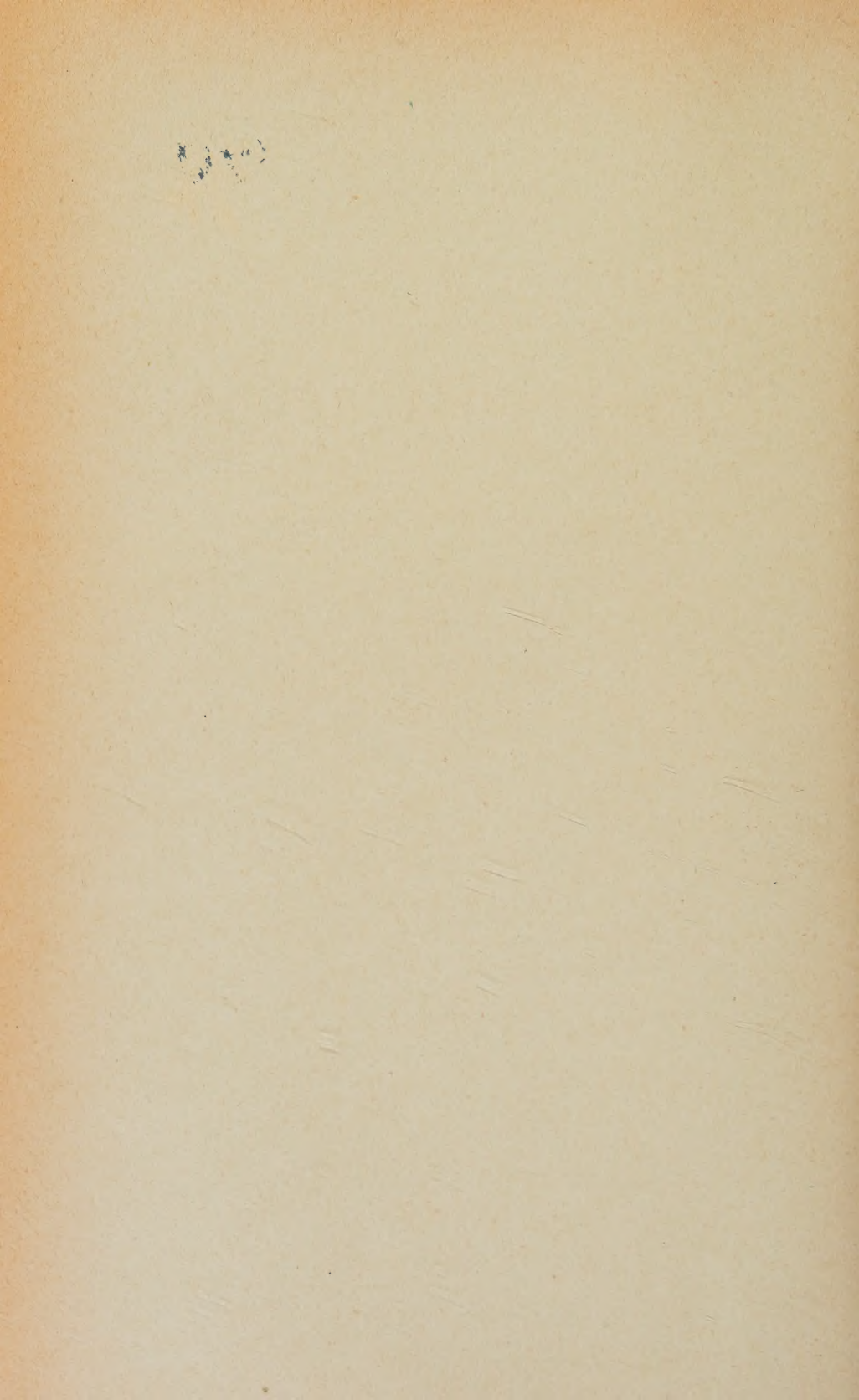


— VICHY —

IMPRIMERIE P. VEXENAT

Place de l'Hôtel-de-Ville

1920



M. Maurice LETULLE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Président du Jury

78

CONTRIBUTION

à l'Étude Pathogénique

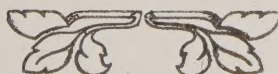
DE LA

Bacilliose chez le Nourrisson

PAR

Jean AMBIES

Licencié ès Sciences



— VICHY —

IMPRIMERIE P. VEXENAT

Place de l'Hôtel-de-Ville





Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur LETULLE

Professeur d'Anatomie Pathologique

de la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Témoignage d'affectueuse
et respectueuse reconnaissance*

INTRODUCTION

Une série d'observations prises, une trentaine d'autopsies faites à l'hôpital Trousseau sous le contrôle de M. le Docteur Babonneix, chef de service intérimaire en l'année 1919, nous ont suggéré la pensée de faire de la pathogénie de la bacillose chez le nourrisson l'objet d'une thèse de médecine. Des travaux de ce genre ont paru en leur temps, mais leur sujet fut plus général ou plus restreint. Nous nous sommes limité à la pathogénie proprement dite qui se suffit à elle-même après les travaux de biologie, de physiologie des organismes atteints par le bacille de Koch et, enfin, après quelques essais de chimie biologique tentés au cours de l'étude des toxines dudit bacille tuberculeux.

Les planches d'anatomie pathologique de notre maître M. le professeur Letulle, si riches dans leur ensemble, si variées, si éloquentes par elles-mêmes, nous ont fait assister à toute l'évolution de la lésion bacillaire qu'il s'agirait de paralléliser avec la double série correspondante des phénomènes physiques et chimiques des toxines. Malheureusement ces résultats désirables sont loin d'être atteints. Il faudrait l'outillage d'un laboratoire parfait, tant par le matériel que par l'économique et harmonique coordination des efforts spécialisés destinés à se compléter réciproquement dans l'abandon de tout amour propre et des préoccupations commerciales, en marge, l'un comme les autres, de tout esprit et de toute méthode scientifiques. Ce n'est là qu'un vœu. En attendant, nous sollicitons la faculté, non pas de sortir du sujet annoncé dans le titre, mais de compléter par quelque rapide aperçu jeté ça et là, sur certains phénomènes de bacillose chez l'adulte, les données que nous offre la particulière évolution de la lésion chez le nourrisson assez semblable à celle de l'adulte. Elle n'est qu'un chapitre, mais un chapitre distinct de la pathogénie générale de la tuberculose à tous les âges.

Une bibliographie que nous eussions désirée plus complète nous a fourni ce que l'on sait et ce que l'on a affirmé à tort ou à raison des causes et du facteur de bacillose. Nous soumettons respectueusement à Messieurs les membres du jury nos critiques, nos analyses, nos observations et nos jugements qui vont, peut-être, avec quelque présomption, heurter des idées assises sur une toute autre autorité que la nôtre. Mais nous avons confiance.

HISTORIQUE

C'est en 1780 que Lalouette parle pour la première fois de la dégénérescence scrofuleuse chez le nourrisson et chez l'enfant dont l'enrouement était par lui attribué à ses ganglions lésés. Le terme d'écrouelles est en pleine vogue et l'on parle de scrofula au XVIII^e siècle sans savoir ce que c'est.

En 1824, Leblond observe une phtisie propre à l'enfant. Becken l'admet en 1826, sans examen. Dix ans plus tard, Ley décrit tous les signes de l'inspiration rauque chez les tout petits de même que Bouchut, Barthez et Rillet. Ces auteurs, à l'exemple de tous les auteurs de leur époque, de Louis en particulier pour sa dothiéntérie, décrivent avec un grand luxe de détails les signes extérieurs de la scrofula sans en soupçonner la vraie cause.

En 1868, Guéneau de Mussy oriente les recherches qui gagnent en précision. Koch en profita pour nous révéler la cause de la phtisie. Vers 1882, il découvrit son bacille tuberculeux dont la connaissance fit espérer le triomphe définitif de la médecine sur l'un des principaux fléaux de l'homme et d'un certain nombre de mammifères.

Depuis lors, les travaux ont paru innombrables sur les conditions d'existence du bacille de la tuberculose, travaux de laboratoire, observations au microscope et à l'ultra-microscope qui ont pour but ou pour effet de classer simplement par morphologie et biologie le bacille tuberculeux et ses lésions à défaut de mieux. Nous allons avoir maintes fois l'occasion de relever, au cours de ce travail tout ce qui marque un fait acquis chez les différents auteurs modernes et contemporains.

Nos observations n'auront peut-être pour résultat que de contribuer à la consolidation d'un système adopté déjà au sujet de la pathogénie en bacillose, par les seules autorités en la matière. Nous voulons du moins l'espérer. Mais l'ambition d'apporter un fait nouveau longuement établi en laboratoire, dans le milieu idéal de collaboration réciproque entre physiiciens, chimistes, physiologistes et médecins qui pourraient être plus ou moins physiiciens et chimistes, nous est absolument interdite. Nous nous y résignons avec sérénité, car notre puissance sur l'inertie a des bornes.

I — Morphologie de la lésion

Les différentes phases de la scrofule ont été minutieusement décrites par Bouchut (1), qui nous fait assister à l'évolution exacte des follicules tuberculeux, qui nous signale et nous décrit les grains riziformes et les tubercules. Mais, aucune notion d'hystologie ne vient à l'appui de son exposé. Les auteurs sont venus nombreux depuis lors qui nous ont dotés des coupes les plus variées, les mieux colorées, où la lésion révèle ses secrets. C'est, en premier lieu, la cellule géante avec tous ses phénomènes de pycnose qui se montre comme première barrière que l'organisme dresse en toute hâte contre l'ennemi du dehors. Le drame de l'invasion suivie d'effraction dans la barrière leucocytaire, lymphocytes et leucocytes digérant l'ennemi s'il est en petit nombre et s'ils sont très actifs, devenant ses proies quand l'ennemi est en nombre et que leurs moyens chimiques de digestion sont en carence, la mort des éléments hystologiques devenus caséux avec les cadavres des bacilles tuberculeux puis fongosités et purulence, toute cette évolution s'étale sur les lames, se projette sur les toiles et nous indique la voie du travail. C'est toute une histoire vécue par les sens qui suscite les questions les plus passionnantes.

Prendre la lésion à son début ? Que se passe-t-il dans la cellule géante ? Guyesse Pélissier (2) a essayé de suivre dans un ganglion tuberculeux de cobaye, l'évolution du noyau cellulaire sous l'action du bacille ou de ses toxines. Il décrit ce processus sous le nom de « caryoanabiose ». C'est une reconstitution de noyaux normaux fonctionnels par des noyaux en pycnose qui furent les noyaux polynucléaires absorbés par les macrophages. Ces macrophages après avoir absorbé l'élément pycnotique ont refait leur noyau après restauration véritable et sont devenus « cellules géantes ». Des macrophages englobent donc des polynucléaires. Une partie des noyaux ou lobes de ceux-ci, d'abord petits et sombres, grossissent peu à peu en devenant plus clairs et arrivent à donner les noyaux typiques de la cellule géante qui peuvent être 20 ou 30. Reste à savoir si la cellule géante contient en elle-même une capacité de résistance à la toxine microbienne, supérieure à celle des leucocytes. Comme la cellule géante se trouve dans toute lésion tuberculeuse à l'état d'élément primitif constant, doit-on la considérer comme l'indice de sclérose périfolliculaire et périnodulaire qui contient et isole le foyer tuberculeux au sein du tissu vivant et protège ce dernier de l'invasion ? Si elle n'en est pas le facteur unique, nous pensons en toute hypothèse qu'elle doit en

(1) BOUCHUT — Traité pratique des maladies des nouveau-nés, des enfants à la mamelle et de la seconde enfance. (4^e édit. page 967 et suiv.)

(2) GUYESSE-PÉLISSIER — Travail de l'auteur relevé par Mesnil, dans *Les Annales de l'Institut Pasteur*, Paris.

être le facteur essentiel avec l'espoir que les travaux ultérieurs apporteront les faits incontestables qui viendront confirmer et préciser ce qui n'est en ce moment qu'une simple vue de l'esprit.

II — Les facteurs de la lésion bacillaire

a) **Biologie du bacille de Koch.** — Nous n'en retiendrons que les faits essentiels. Nous en réservons certains détails pour le chapitre tuberculines. Ils suivront certaines notions, utiles à leur intelligence.

Le bacille tuberculeux est un bâtonnet de un millième à trois millièmes de millimètre de long sur 0,3 à 0,6 d'épaisseur, ce qui équivalait en moyenne, au quart de la dimension d'un globule rouge. Sous de forts grossissements on observe des points clairs sur les bâtonnets qui les ont fait prendre pour des spores. A l'ultra microscope on observe des bâtonnets incurvés, enlacés, bifurqués, buissonneux. La température optima du bacille tuberculeux est comprise entre 28° et 38°. Au-dessus de 41° il ne végète plus.

On le cultive sur sérum glycosé ou glyciné, sur gélose, sur pomme de terre, sur gélatine ou en bouillon. A 45° il meurt en 15 jours. On a essayé de réaliser empiriquement le milieu de culture le plus favorable qui pourrait nous indiquer le milieu de culture en organisme vivant le plus idoine. Les deux milieux les plus fertiles seraient, d'après MM. Tiffeneau et A. Marie :

1° Un bouillon de viande légèrement alcalin.

2° Une solution légèrement acide, dont la composition est la suivante :

Phosphate acide monopotassique.. .. .	5 gr. 00
Citrate ou sulfate de magnésium.. .. .	2 gr. 00
Mannite.. .. .	6 gr. 00
Sulfate d'ammoniaque.. .. .	2 gr. 00
Glycérine.. .. .	2 gr. 00
Eau Q S.. .. .	1000 gr. 00

Le K et le P sont nécessaires.

Le Na et la glycérine y sont indispensables.

Evidemment, pareille composition ne se trouve pas réalisée telle quelle, dans l'organisme vivant, mais elle montre que les éléments indispensables à la vie du bacille de Koch se trouvent bien dans l'organisme, comme les sucres, les phosphates, les milieux plus ou moins alcalins des protoplasmes ou plus ou moins acides des noyaux, la magnésie, les corps azotés.

b) **Analyse élémentaire du bacille tuberculeux.** — Après avoir réalisé les milieux expérimentaux de culture, on voulut connaître la composition chimique du microorganisme. En Allemagne d'abord

on entreprit ce travail nécessaire. Divers chimistes se mirent à l'œuvre, les uns s'attachèrent aux analyses élémentaires, les autres aux analyses de groupes plus ou moins fonctionnels en chimie ou en biologie. André Calmette, dans son récent ouvrage (1) paru en 1920 donne le poids du bacille tuberculeux qui serait de vingt cent millionième de milligramme. On en compte 40.000.000 par millimètre cube.

En ce qui touche à sa composition, Dorset (2), en Allemagne, trouve que la proportion du phosphore augmente avec les graisses

D'après lui, la composition du bacille tuberculeux serait celle-ci :

Soude, Na OH.....	13,62
Potasse K OH.....	6,35
Chaux, Ca (OH) ²	12,64
Magnésie, Mg O.....	11,55
Silice Si O ₂	0,57
Acide Phosphorique, PO ⁴ H ³ .	55,23

Le dosage des substances albuminoïdes, des substances non azotées et de l'azote gazeux à l'état pur aurait donné d'après Kressling :

Albuminoïdes.....	53,59 o/o
Graisses.....	38,95 o/o
Substances non azotées...	0,97 o/o
Azote.....	6,57 o/o

Bien longtemps avant, Bouveault s'est livré à des recherches analogues. On peut consulter sa thèse sur la tuberculose aviaire parue en 1892, à Paris.

D'après Auclair et Paris, l'acido-résistance que paraissent donner les graisses au bacille tuberculeux ne serait due ni aux graisses ni aux composés adipo-céreux exclusivement. Ces deux auteurs assurent avoir trouvé l'acido-résistance chez des bacilles dégraissés par les moyens chimiques usuels. Mais il n'était pas indifférent de connaître la composition de ces graisses. Von Schwenitz et Dorset ont cherché à les saponifier. Ils ont ainsi détaché de la glycérine un certain nombre d'acides gras fixes et quelques-uns volatils. Aronson considère comme cire ce qui n'est qu'une association, un mélange ou une juxtaposition d'alcool cérylique C²⁷H⁵⁵OH d'alcool myricique C³⁰H⁶⁵OH etc.

L'analyse des matières grasses du bacille tuberculeux donne les proportions :

Il est ici opportun de retenir que la graisse de l'homme adulte est à base d'éther palmitique et oléique de la glycérine. La graisse de l'enfant et surtout du nourrisson, est à base d'éther stéarique et palmitique, plus voisine par conséquent de la graisse

Acides gras libres.....	14,38 o/o
Graisses et Acides gras...	77,25 o/o
Alcools gras supérieurs...	8,37 o/o

(1) A. CALMETTE. — L'infection bacillaire, publié chez Masson d'après les données les plus récentes de la chimiotaxie de bacille. - Paris 1920.

(2) Marion DORSET. — In central bibliotheka bakter 1903. T. xxx, p. 278.

des bovidés. Faudrait-il admettre pour cette raison une possibilité d'invasion plus facile du bacille tuberculeux chez le nourrisson par le lait de vache, bacille déjà adapté aux lécithines et albuminoïdes des bovidés ? Nous posons la question. Mais voilà bien un fait qui a son importance en pathogénie.

c) **L'action des toxines bacillaires.** Malgré tout ce qu'on en connaît, la chimie du bacille tuberculeux n'est pas bien avancée, car elle se complique d'un grand nombre de réactions physiologiques liées à chacun des stades de son développement. Il serait intéressant de suivre l'action des toxines du bacille tuberculeux sur les groupements albuminoïdes complexes en commençant par l'observer sur les lipoides de nos tissus, *in vivo* et *in vitro* si possible.

Y a-t-il autant de toxines bacillaires que de stades dans la désintégration de la molécule ? Autre question qui se pose. Le bacille agit sur les différents tissus qu'il détruit. Y a-t-il une toxine unique pour les lésions de la bacilliose osseuse, cartilagineuse épithéliale, médullaire, névroglique, etc. ? Y aurait-il plusieurs toxines différentes ou très voisines par leur composition chimique et leurs effets physiologiques ? Ce sont là diverses questions qu'il importerait de résoudre. L'étude en est fort peu avancée. On remarque en face de toutes ces inconnues, que le bacille tuberculeux s'attaque fort peu à la substance nucléinique alors que le tréponème de la syphilis semble dirigé par chimiotaxie positive vers tout ce qui est nucléines et acides nucléiniques. Tout facteur de sclérose et d'hypertension artérielle semble agir en direction opposée à celle du bacille tuberculeux. Nous verrons plus loin les résultats de M. Zunz, en chimie biologique, où l'on trouve indiquée cette opposition des deux toxines tuberculeuse et syphilitique, où M. Zunz indique, en outre, certains stades de désintégration de certains groupes albuminoïdes ou de composés qui apparaissent sous l'effet des toxines du tréponème, sont toujours absents des produits de désintégration accomplie sous l'action des toxines du bacille tuberculeux.

Observées chez le malade, ces toxines se conduisent comme éléments de prédisposition à la tuberculose, comme poison de la cellule vivante dont elles diminuent la capacité de résistance. Le

bacille, pour se reproduire désintègre, déminéralise, agit comme précédé par des avant-gardes qui l'exécutent des travaux d'approche. Ces avant-gardes ce sont les toxines. Le bacille tuberculeux en porte en lui-même qui facilitent sa germination en amorçant des réactions chimiques au dépens de l'équilibre de la cellule vivante. Des composés plus stables naissent de cette activité qui vont entrer dans l'ordre vague des toxines, produits de désintégration organique et chimique à la fois, qui vont accélérer la dévastation par le bacille, éléments de fongosités et de purulence, termes ultimes de l'action du bacille sur la cellule.

d) -- **A. Essais d'analyse des toxines.** -- Le bacille tuberculeux ne paraît guère sensible à l'action de ses propres toxines. Dans les produits ultimes de décomposition caséuse, il finit par périr plutôt faute d'aliments qu'empoisonné par ses déchets. Il ne paraît pas vivre dans le pus qu'il produit. Il confirme en cela la loi générale des organismes vivants qui meurent dans leurs déchets dès qu'ils n'ont d'autre aliment que leurs déchets. Et, cela se conçoit.

On a distingué dans les toxines considérées comme produits de désassimilation, les endotoxines et les exotoxines, poisons intra et extrabacillaires. On a travaillé dans les laboratoires sur des extraits de bacilles tués par une température de 120° ou de 130°, sur des bacilles triturés, cuits, soumis à l'action des bases très caustiques et à celle des acides forts. On a fait agir la soude, la potasse, l'ammoniaque, la neurine, la trichlorhydrine qui solubilisent certains composants. On a étudié les phénomènes chimiotaxiques de ces toxines sur les globules blancs, les leucocytes, on les a trouvés toujours positifs. Les toxines chauffées à 130° ne perdent pas cette qualité de virulence à l'égard des globules blancs. On en tenta l'analyse. Auclair et Paris ont trouvé après lavage et essorage :

- 1° Une matière colorante ;
- 2° Un alcaloïde séparé par l'acide phosphotungstique ;
- 3° Des acides gras ;
- 4° Un peu de lécithine après traitement à l'éther ;
- 5° Une graisse neutre avec beaucoup de lécithine ;
- 6° De la cholestérine et des cires.

Ces corps entrent dans la composition des poisons lipoides ou adipo céreux d'après certains.

On a également constaté la présence de poisons volatils dans les extraits étherés de bacilles tuberculeux, qui produisent, même au laboratoire chez ceux qui les manipulent, de la céphalée et de la température. Ceux qui manipulaient ces toxines étaient saisis de frissons, de vertiges et le thermomètre montait à 34°. Les extraits étherés de bacilles provenant des cultures dégagent une odeur de spermine.

e). -- **Les toxines et les lipoides.** -- Que pourrait-on induire de ce que l'on sait de général sur la composition chimique du bacille tuberculeux ? On pourrait retenir un fait de biologie, le fait de la désintégration par le microorganisme de certains groupes d'albuminoïdes en tout ou partie de leurs composants. A l'aide de ces éléments ainsi dissociés, le parasite opère en lui-même les synthèses constitutives de son individu, apparemment plus simples, en quelque sorte analogues aux synthèses que les organismes supérieurs réalisent, par exemple, à l'aide des oléates, butyrates ou stéarates de la glycérine, à l'aide de la myosine, de la mucine, etc. Ces dernières sont émulsionnées, hydrolysées, saponifiées selon les *fonctions*, par le suc gastrique, la pepsine, la sécrétine, la thrypsine et la lipase pancréatiques et continuent à subir la dislocation de leurs molécules sous l'action de l'enté-

rokinase et de la bile. Leurs composants sont repris par les mitochondries qui opèrent avec elles dans les cellules de l'épithélium intestinal des synthèses correspondant aux divers éléments cellulaires de l'espèce considérée. Les toxines, de façon analogue, mais dans une direction bien différente, se conduisent comme les enzymes. La toxine du bacille tuberculeux mise en contact avec le corps cellulaire agira sur certains composants chimiques de ce corps cellulaire et en déclenchera la dislocation pour donner des composés plus stables avec certains des éléments ainsi dissociés. Mais si des quantités très petites de toxine n'opèrent pas de transformations infiniment grandes, il faut en chercher la raison dans les anticorps leucocytaires.

Le fait est, si l'on considère les phosphatides liporidiques dans le sang d'un individu normal et dans le sang d'un tuberculeux, que le sang du tuberculeux se montre « notablement plus pauvre » en phosphatides liporidiques. Le bacille tuberculeux et ses toxines ont travaillé au préalable sur ces groupements. Il est digne de remarque de constater le phénomène inverse en syphilis, en néphrite, en brightisme et en artério-sclérose où l'hypercholestérinémie est constante. N'est-il pas utile ici même de suivre d'un peu loin pour ne pas sortir du cadre du sujet, après les avoir définis, les lipoides, dans leur évolution en sujet normal et en sujet pathologique. On peut le penser du moins, et faire l'impossible pour restreindre le texte enfermé dans une véritable parenthèse, tout en restant subordonné à l'idée directrice de cette étude et à ses conclusions.

f) **Les lipoides dans le sujet normal ou pathologique.** — D'après

M. E. Zunz, rapporteur près le XIV^e Congrès français de médecine, les lipoides sont des colloïdes stables ou lyophiles pouvant contracter liaison avec le solvant, omphophiles qui se dispersent dans le solvant aqueux ou organique. Les lipoides sont entourés ou imbibés d'une certaine quantité d'eau de combinaison ou de liaison comme les protéines, qui leur permet de former des gels et des structures à fonction de membrane par microlatérogénéité et pluriphasicité. Ces lipoides comprennent :

- 1^o Les phosphatides qui contiennent de l'azote et du phosphore ;
- 2^o Les cérébrides qui ont de l'azote sans phosphore ;
- 3^o Les sulfatides enfin, qui ont du soufre.

Pour l'étude de la lésion tuberculeuse, ce sont les phosphatides qui présentent le plus d'intérêt. A l'heure actuelle, trois de ces phosphatides paraissent définis : **la céphaline, la lécithine, la sphingomyéline**, à côté desquelles il convient de citer deux autres lipoides qui sont deux cérébrosides, **la cérasine et la phrénosine**, toutes substances également définies.

1^o **La lécithine**, éther palmitique et oléique chez l'homme adulte ou stéarique chez les bovidés ou palmitique et stéarique chez le nourrisson et le jeune enfant, dont la saponification re-

produit les deux fonctions alcool de la glycérine qui a la troisième étherifiée par l'une des trois fonctions acides de l'acide phosphorique lequel solifie la choline d'autre part, en formant un sel complexe. La lécithine est donc un dipalmito ou bien un palmito-oléo ou encore un palmito-stéaroglycérophosphate de choline. Elle est très répandue dans la substance nerveuse, dans les noyaux et le vitellus de l'œuf.

2° **La céphaline** est un lipotide qui contient des fonctions alcool et aminé étherifiées par les acides linoléique et stéarique. C'est un composé combiné par liaison analogue à celle qu'on trouve dans les lécithines pour le sel phosphorique de la choline. Ce lipotide contient un éther de l'alcool aminoéthylque.

3° **La sphingomyéline** est un lipotide qui donne par hydrolyse du sel phosphorique deux acides gras : l'acide lignocérique et un hydroxyacide, deux bases : la choline et la sphingosine, ce qui l'indique soit comme un diaminophosphatide, soit comme un mélange de deux phosphatides.

La cérasine et la phrénosine qui donnent par hydrolyse, du galactose, de la sphingosine et de l'acide lignocérique pour la cérasine, de l'acide phrénosique pour la phrénosine, intéressent moins l'étude des désintégrations bacillaires.

Lipides et semi-lipides font, comme les protéines, partie intégrante du protoplasma cellulaire, surtout des mitochondries nucléaires qui constituent la plus grande partie des phosphatides associées à la cholestérine et à des protéines. Les phosphatides favorisent la solubilisation de la cholestérine et son passage à l'état semi colloïdal. Il ne faut pas trop associer de près les lipides et les semi-lipides qui présentent des propriétés biologiques essentiellement différentes surtout en présence des toxines de la tuberculose.

Entre le sang des brightiques, des néphrétiques, des obèses, des syphilitiques de l'aménorrhée et de la paralysie générale, d'une part, et le sang de l'anémie cancéreuse, de l'hémophilie, de la bacillose, très pauvre en phosphatides, il y a le juste équilibre du sang normal, jeune. En tuberculose, il n'y a pas qu'un seul ou plusieurs organes dépourvus de phosphatides, de phosphore lipodiques, ce sont tous les organes qui en manquent. D'après MM. Chauflard, Guy Laroche et A. Grigant, la cholestérine qui trahit la présence des lipides, se trouve en quantité notable dans le sang au cours de la gestation et l'on peut démontrer que le fœtus en fixe aux dépens de la mère. Les lipides diminuent aussi dans les affections aiguës et dans l'inanition. Selon G. Linossier, de Vichy, qui étudie la variation quantitative des lipides normaux des organes en pathologie, on pourrait penser que cette variation est un signe de défense victorieuse ou de défaite de l'organisme. Au juste, on ne peut rien affirmer de certain. L'hypothèse est séduisante. C'est tout ce qu'on peut en dire.

g) **Conclusions du chapitre.** -- Les données que l'on possède sur la composition du caséum, mélange de bacilles morts et vivants et de produits de destruction cellulaire n'ont rien de bien précis qui puisse nous montrer le processus de destruction, c'est-à-dire la dégradation d'énergie concrétisée dans les composés stables nés de l'action du bacille et de ses toxines. Ce pus et ce caseum des cavernes et abcès froids n'est qu'un mélange de bacilles morts et vivants, de bases xanthiques, de phosphates animés issus de nucléoprotéïdes, de sels animés et d'acides gras d'atomicité peu élevée, noyés dans une forte proportion d'eau. Il n'est plus question de considérer comme différents le pus et le caséum des cavernes et le pus des abcès osseux. L'unité dans la lésion bacillaire combattue par Virchow contre Laënnec est désormais admise sans discussion.

On admet que les terrains du nourrisson et de l'enfant du premier âge sont éminemment réceptifs pour le bacille de Koch et vulnérables à ses toxines. On doit en chercher la raison non pas dans l'abondance mais dans l'état d'équilibre spécial des lipoïdes à phosphatides qui se trouve réalisé ou en voie de synthèse dans la cellule des divers organes, on doit s'attendre, en effet, à trouver dans les composés du prosoplasma et du noyau cellulaire, des équilibres d'autant plus instables et passagers que l'organisme est plus jeune, d'autant plus indifférents aux synthèses cellulaires et aux synthèses du parasite concurrent que ces équilibres sont plus stabilisés par leur durée même qui les a modifiés.

Quoi qu'il en soit, la lésion bacillaire extrêmement rare chez le nouveau né, devient rapidement très fréquente avant même que le nourrisson ait atteint la fin de la première année de son âge. En effet, sur les onze autopsies de nourrissons authentifiés tuberculeux, pratiquées par l'auteur pour la crèche de l'hôpital Trousseau du 15 mars au 10 octobre 1919, quatre de ces autopsies furent étudiées sur des bébés de dix mois, de huit mois, de sept mois et de six mois. Des nourrissons de 12 à 23 mois fournirent les sept autres. Nos résultats ne se distinguent pas de ceux de Comby, de Küis ou de Schlossmann, ce qui confirme le fait général de la lésion bacillaire croissant en fréquence depuis la naissance, diminuant ensuite dans la seconde enfance, laquelle lésion n'est pas sans relation avec la composition des graisses et des lipoïdes spéciaux du nourrisson et de l'enfant du premier âge.

III. — Fréquence de la Bacilliose chez le Nourrisson

On ne saurait trop retenir l'attention sur ce fait passé à peu près inaperçu jusqu'en ces dernières années. C'est pourquoi, la matière d'ailleurs, y suffit, ce simple relevé statistique trop éloquent par lui-même, fera l'objet du troisième chapitre. C'est une enquête malheureusement de nature à justifier le cri d'alarme.

Au congrès de Paris (1), en 1900, Hutinel relate que, sur 102 autopsies d'enfants de moins d'un an, il ne trouve que quatre décès pour tuberculose. Comby parle pour 1892. Kus reconnaît en 1898 (2), que la tuberculose de l'enfant est d'autant plus fréquente que l'enfant avance en âge, ce qui n'a rien de surprenant pour les raisons qui seront exposées plus loin. Nous allons successivement examiner les statistiques de Comby et de Schlossmann.

D'après Comby :

sur 211 nourrissons de moins de 2 ans,	28 sont morts tuberculeux	=	13,27 o/o
sur 29 — de 1 an à 2 ans,	11 — —	=	38,90 o/o
sur 57 — de 6 à 12 mois,	13 — —	=	22,80 o/o
sur 53 — de 3 à 6 mois,	4 — —	=	7,54 o/o
sur 72 — de moins de 3 mois,	0 — —	=	0,00 o/o

Schlossmann, en Allemagne (3), aboutit à des résultats analogues. Aviragnet les mentionne dans son article paru en 1904.

D'après Schlossmann nous voyons :

sur 101 autopsies d'enfants de 7 à 12 mois,	17 tuberculeuses	=	6,8 o/o
sur 154 — de 4 à 6 mois,	13 — —	=	8,4 o/o
sur 277 — de 0 à 3 mois,	6 — —	=	2,2 o/o

Telles sont les statistiques prises en des lieux fort éloignés et bien différents qui confirment ce qui a été dit tout à l'heure. Il est non moins intéressant de connaître quels sont les organes les plus souvent atteints. Ce sont, d'après Comby :

1° Ganglions trachéo-bronchiques.....	34 o/o des cas
2° Poumons	25 o/o —
3° Foie et rate.....	30 o/o —
4° Mèninges et cerveau.....	8 o/o —
5° Estomac.....	4 o/o —
6° Reins.....	4 o/o —
7° Cœur.....	3 o/o —

Chez l'enfant, tous les cas de bacillose gravitent autour de l'adnopathie trachéo-bronchique.

Souvent le poumon se trouve atteint avec les ganglions, presque simultanément. Velimerkovirtch observe aussi que les lésions de la plèvre sont très fréquentes. Elles le sont en effet, car il faut compter avec la fréquence de la bacillose sous forme de granulie qui affecte le plus souvent les enfants du premier âge. Comme exemple nous avons ceux des observations I, II, III, IV, etc., rangées dans un autre chapitre et relatives à Suzanne, 7 mois ; André, 16 mois ; Henri, 19 mois ; Germaine, 11 mois, chez qui l'autopsie a révélé soit de la granulie généralisée, soit de la granulie associée à des tubercules localisés dans l'un des principaux viscères.

De nombreux cas de granulie et de bacillose sous forme pulmonaire intestinale, péritonéale, méningitique ont été observés

(1) Jules COMBY. — Maladies de l'enfance p. 206 et suiv. 4^e édit. Paris 1902

(2) Kus. — Thèse de Paris, soutenue à la faculté de médecine en 1898.

(3) AVIRAGNET. — un article de l'auteur publié dans l'ouvrage de Grancher et Comby : (Traité des maladies des enfants, édition de 1904. Tome I et II T. I. p. 751 et suiv. — Paris 1904.)

non seulement par nous, mais par l'interne de service à qui les autopsies qu'il s'était réservées dans les mois de mars, d'avril et de mai donnaient un pourcentage énorme de décès pour la crèche de l'hôpital Trousseau. M. Buc, en effet, comptait en mai 1919, seize décès pour bacilliose sur vingt et un décès autopsiés. La bacilliose était donc, en ce printemps de 1919, la grande pourvoyeuse des salles d'autopsies dans l'un des principaux hôpitaux d'enfants de Paris. En été, surtout dans les mois d'août et de septembre, c'est la diarrhée verte qui vient écraser les statistiques de décès par bacilliose par le nombre plus considérable des siens. A cette fréquence doivent correspondre des modes de contagion très répandues dans la nature. Leur étude fait l'objet du chapitre suivant.

IV. — Les modes de contagion

A. — **Les trois grandes voies d'invasion** : Ce sont : 1° la **voie digestive**, la **voie pulmonaire** et la **voie cutanée**. Avant d'entrer dans l'étude de l'invasion bacillaire par ces trois voies, il convient au préalable, d'examiner les adjuvants externes de l'infection.

a) **Adjuvants externes d'infection tuberculeuse**. — Les anciens auteurs, Bouchut avec eux vers 1862, reconnaissent comme adjuvants les plus efficaces, le froid humide, le taudis privé de lumière, une alimentation insuffisante ou composée de produits vendus à bas prix, sans contrôle, viandes ou lait de vaches tuberculeuses; etc. On a incriminé aussi les poussières chargées de bacilles, d'autant mieux tenues en suspension dans l'air, que leur poids n'atteint pas un « vingt cent millionnième de milligramme ». Mais il y a eu discussion sur la question de la contamination par les poussières chargées de bacilles. Les auteurs se sont partagés entre les manières de voir relatives soit à la contamination directe de l'épithélium alvéolaire par les poussières de l'air, soit à la contamination préalable des ganglions trachéo bronchiques par le bacille tuberculeux qui aurait seulement traversé l'épithélium pulmonaire par les voies lymphatiques sans y élire domicile. Il en sera question un peu plus loin.

Pour les viandes, l'accord semble fait. Aussi des mesures prophylactiques sont prises un peu partout contre les viandes dites journalières des bovidés. Souvent elles ne sont reconnues qu'à l'abattage. On a même trouvé des lésions tuberculeuses dans les viscères d'animaux primés aux concours. Aux abattoirs de Paris on les trouve dans la proportion de 3 à 6 % des animaux abattus. En Allemagne, la proportion est de 8 à 15 %, en Russie de 50 %, en Danemark elle varie, dans certaines localités, de 50 à 90 %.

Le porc est atteint, à Berlin, dans la proportion de 7 % (Macaigne) (1). En Allemagne, ces viandes servent à la préparation de certains bouillons et sont vendues ensuite au plus bas prix aux nécessiteux des grandes villes. L'oubli le plus léger entraîne les plus graves conséquences pour la santé des consommateurs.

Le lait, autre élément de contagion, et non la moindre, peut se trouver consommé sans ébullition préalable, surtout par les chaleurs de l'été. Aux nourrissons, il peut être donné tiédi avec du lait non cuit volontairement ou par surprise. Pour les auteurs qui font du bacille tuberculeux une bactérie végétale et non un microbe de nature animale comme les trypanosomes, le bacille d'Eberth, le vibron cholérique et les amibes de la dysenterie, il ne serait pas impossible que des spores lui donnent naissance ou que des conidiés s'en détachent qui, dans la suite, s'enkystent en quelque sorte et résistent ainsi aux agents de destruction. Verdun rapproche dans son traité de Parasitologie les aspergillus du bacille tuberculeux et leur trouve des analogies frappantes. Dans tous les cas, sa résistance aux grands écarts de température, même à une température passagère de 100° n'est point faite pour le rapprocher du bacille d'Eberth qui meurt à + 45°, du vibron cholérique qui meurt à + 56°, du bacille fusiforme et du spirille de Vincent tués à 58°, du streptocoque tué à + 52° et du tréponème de la syphilis qui meurt à 44°. Il résiste même à une température passagère de 100 degrés, comme un végétal de séborrée grasse, de teigne trychophytique, d'actinomycose et d'aspergillose. D'où, entre parenthèses, thérapeutique différente par son adaptation qu'il faut trouver.

b) **La voie digestive** : c'est la voie la plus commune de la contagion bacillaire. L'anatomie pathologique le démontre surabondamment. Les voies respiratoires peuvent aussi conduire le bacille tuberculeux dans les ganglions lymphatiques péri et intratrachéo-bronchiques. Landouzy a trouvé dans les fosses nasales de tous ses élèves, après leur passage de quelques instants dans son service de tuberculeux, des bacilles de Koch. Nous insisterons plus loin sur la tuberculose de l'appareil digestif.

b) **Voie pulmonaire**. — Des praticiens ayant observé les ganglions trachéo-bronchiques infectés par le bacille tuberculeux, sans que, parfois, les poumons le soient, alors que, toutes les fois que les poumons étaient pris, les ganglions trachéo-bronchiques l'étaient également, il leur fallut, de toute nécessité, interpréter le fait. Les uns, comme Pascal, dans sa thèse de 1892 (2) soutiennent à la suite de Legroux que le bacille tuberculeux peut tra-

(1) MACAIGNE. — Précis d'hygiène. Bibliothèque Gilbert et Fournier. Chapitre IV. Hygiène de l'appareil digestif, § IV. Maladies parasitaires dues à l'usage des viandes et aliments d'origine animale.

(2) PASCAL. — Contribution à l'étude de la tuberculose chez les enfants du premier âge. Paris.

verser le poumon et passer dans les voies lymphatiques sans laisser de traces de son passage dans le poumon. Mais il se trouve presque toujours arrêté dans les ganglions lymphatiques où il livre bataille aux leucocytes avec tout son arsenal de toxines qui vont se répartir sur les éléments biologiques disloqués. Les voies laryngées trachéales sont fréquemment envahies. Chez le nourrisson, le fait est moins évident. Parfois, cependant, l'on voit sur les muqueuses des piliers du voile du palais et de la région glottique, des points blancs jaunâtres où l'on trouve en abondance le bacille tuberculeux.

c) **Voie cutanée.** — C'est une voie à laquelle on ne pensait pas. Elle s'est révélée comme voie conductrice du bacille tuberculeux dans le sang. En effet, Sarah Welt-Kakel parle d'inoculation de la tuberculose à un nouveau né par un ministre du culte israélite qui était un tuberculeux avancé. La bouche du ministre qui, contagieux, prend contact à un moment donné avec la plaie saignante pratiquée sur le prépuce du bébé, est l'agent de contagion (1). Maleterre, dans sa thèse de Nancy en 1905, qui a pour titre : « Contribution à l'étude de la tuberculose de la première enfance » rapporte un fait identique au précédent, survenu non loin de là. Gastou, cité par Hutinel, rapporte un cas de tuberculose inoculée par contact rituel en circoncision. Comby rapporte un cas de tuberculose inoculée de cette sorte au cours d'une cérémonie rituelle de circoncision à un nourrisson dont le mal fut découvert cinquante-six jours après sa naissance. La cérémonie avait eu lieu quelques jours après la naissance. Des auteurs d'une pareille autorité mettent à l'abri de toute suspicion les faits qu'ils rapportent. La voie cutanée est bien une voie d'infection.

Un point reste à noter relativement aux traces que peut ou doit, selon les auteurs, laisser de son passage le bacille tuberculeux à travers les organes. Les ganglions sont toujours atteints, cela va de soi. Mais Parrot affirma avec une autorité telle que son affirmation fut adoptée comme loi, « qu'il n'y a pas d'altération des ganglions lymphatiques sans que l'organe drainé par les voies lymphatiques qui vont à ces ganglions ne soit lésé ». Pascal s'inscrit en faux contre cette loi.

On peut, à ce sujet, consulter l'article de M. Léon Bernard (2). Les avis deviennent contradictoires. Mais il semble possible que les traces laissées par le bacille tuberculeux de son passage à travers les organes puissent être inaperçues ou non perceptibles. Le plus souvent, le bacille laisse des traces évidentes. Dans tous les cas, ses toxines n'ont pu passer sans produire des altérations. Mais ces altérations sont si rapidement généralisées que la cutiréaction se charge d'en faire constater l'existence.

(1) SARAH WELT-KAKELS. — Inoculation of tuberculosis by following ritual circoncision.

(2) LÉON BERNARD. — Pathologie des lésions non folliculaires de la tuberculose. *Bulletin Médical* — (Paris 1908 - xx jj 628 à 635).

En fait, de nos jours, les affirmations contradictoires de Parrot et de Pascal nous paraissent des jeux sur des mots. Oui, le bacille tuberculeux laisse sur son passage des traces quand les ganglions lésés le révèlent. Oui, ces traces peuvent passer inaperçues dans les organes traversés et n'être sensibles que dans les ganglions atteints. En fait, ni Parrot, ni Pascal ne se trompent complètement, puisque l'un et l'autre n'envisagent la question que sous un angle incomplet qui ne la capte pas toute entière.

B. — Le nourrisson peut-il naître tuberculeux ?

Le docteur Hatfield (1), au Wesley Hospital de Chicago, s'inspirant de son maître Hénock, de Berlin, et du « Compendium der Kinderkrankheiten », traduit en anglais par le Dr E. J. Doering ne reconnaît pas la transmission directe de la tuberculose par une mère tuberculeuse à son enfant en gestation, mais seulement une prédisposition de l'enfant à contracter la tuberculose (voir la note ci-dessous). Landouzy a quelque peu soutenu l'opinion contraire dans sa conclusion prudente. Il dit (2) : « Le problème de l'infection de l'ovule et de l'œuf par le spermatozoïde n'est pas résolu ». Mais ailleurs, il affirme « qu'il existe quelques preuves de l'hérédité bacillaire conceptionnelle maternelle.... mais que la transmission du bacille au fœtus est une rareté ». Il la déclare possible cependant. Il en affirme le fait quoique rare. Comment arrive-t-il à sa conclusion ? Landouzy discute l'apport du bacille par le spermatozoïde et par l'ovule. Dans le premier cas, ce serait la tuberculose conceptionnelle paternelle, dans le second cas, ce serait la tuberculose conceptionnelle maternelle.

A l'appui de l'hérédo-contagion on cite un certain nombre d'autopsies de nourrissons de 3 et 4 mois qui présentent des cavernes pulmonaires avec des ganglions caséeux. Fure, Spano, Nakaraï, admettent comme évidente l'habituelle virulence du bacille tuberculeux dans le sperme de tous les bacillaires. Kùs n'admet pas cette affirmation. Sitzenfrey serait le seul à avoir vu, un bacille de Koch dans un ovule (Voyez Auton Sitzenfrey, die Lehre von der Kongenitalen tuberculose mit besonderen bernecksichtigung der placentar-tuberculose, etc. Berlin 1909). — Le bacille tuberculeux peut se trouver dans le sperme des testicules bacillaires comme il se trouve dans le sang expectoré des hémoptiques bacillaires. L'argument n'est pas d'importance. Landouzy l'accepte cependant en lui accordant une certaine valeur. « Toutes les fois, dit-il, que j'ai constaté la présence de granulations tuberculeuses dans le testicule, l'inoculation du sperme recueilli aseptiquement dans les vésicules séminales a démontré

(1) Marius HATFIELD, de Chicago, « It should be remembered that the bacillus of tuberculosis is not directly transmitted from mother to child, but only a transmitted predisposition of tubercular growths not the tissues of the child. » (in Compend of diseases p. 67 Philadelphia 1903. Hatfield du Wesley hospital.

(2) LANDOUZY. — Rapport à la IX^e Conférence de Bruxelles, en 1910.

que des bacilles tuberculeux y avaient passé. Là où il n'y avait pas de tubercules, les inoculations du sperme étaient négatives. Mais, contre l'invasion du spermatozoïde par le bacille tuberculeux on relève que la fécondation d'une femelle saine par un sujet tuberculeux ne se fait pas. On serait tenté de l'expliquer par le milieu toxique au spermatozoïde que crée le bacille tuberculeux avec ses toxines qu'il étale entre le spermatozoïde et l'ovule. La fécondation d'un ovule de femelle tuberculeuse par un mâle sain ne prouve rien si elle est impossible, car, dans ce cas, l'ovule s'imprègne des toxines de la mère. La question qui se pose est celle de la barrière double, barrière physiologique et barrière chimique, opposées par le bacille et ses toxines à la fécondation. Ovule et spermatozoïde se trouvent, dans ce cas, supprimés, soit que le bacille digère, transforme en composés dégradés les phosphatides lipoïdiques du spermatozoïde et de l'ovule, soit que ces toxines produisent les mêmes effets en désintégrant plus ou moins les molécules albuminoïdes des noyaux, par hydrolyse, catalyse et synthèses plus simples de dégradation. Remarquons que l'action des toxines du bacille tuberculeux s'accompagne de fièvre chez le sujet bacillaire de quelque âge qu'il soit, fait général qui n'intéresse pas seulement la fécondation. Cette fièvre traduit sûrement une dégradation d'énergie due aux composés de synthèses plus simples dont il vient d'être question, chaleur dégagée qui égale l'énergie libérée conformément aux lois de la thermochimie dans les dislocations des molécules complexes. Cette constatation pourrait être généralisée, s'étendre aux phénomènes thermiques des infections. Un avenir prochain nous éclairera à cet égard.

C. - **L'hérédo-prédisposition.** — Admise depuis Hippocrate, cette idée, fondée sur des faits d'expérience de tous les jours, n'a pas de contradicteurs. Laënnec reconnaît une prédisposition à peu près fatale à la tuberculose chez les enfants de tuberculeux. Presque tous les auteurs se rangent à cet avis. Seul Virchow soutient la thèse d'une hérédo-prédisposition indifférente. Mosny soutint à l'appui de la thèse de Virchow des faits qui plaident contre sa manière de voir. Ce qu'il en dit mérite d'être cité :

« Il est aussi des cas, dit-il, où la tuberculose frappe avec une
« fréquence inusitée et une gravité particulière tous les membres
« d'une même famille ou tous ceux de ses membres qui offrent
« avec les deux ascendants (celui qui est tuberculeux), une res-
« semblance physique ou une faiblesse de constitution qui parais-
« sent plus spécialement le vouer aux atteintes de la même affec-
« tion. Les faits de la contagion familiale ne suffisent plus dé-
« sormais à nous donner l'explication de ces faits. Il nous faut
« invoquer une réceptivité plus grande de certains terrains à
« l'égard de l'infection tuberculeuse qui se transmet « héréditaire-
« ment » dans une même lignée au même titre que la ressem-
« blance physique... » Alors ? Conclusion !

On a observé que l'hérédo-prédisposition est plus marquée lorsque c'est la mère qui est tuberculeuse. Nous essayerons de voir quelles en sont les causes conceptionnelles et utérines, en nous basant sur des faits de sensibilisation placentaire.

En clinique, on observe qu'un enfant né de parents tuberculeux est plus disposé à contracter la tuberculose que tout autre enfant né de parents non tuberculeux. Chez ces prédisposés la cuti-réaction est naturellement positive à la tuberculine. Jupille et Debains (1), recommandent d'opérer sur des sérums frais de tuberculeux pour vérifier l'action de la tuberculine de Besredka. Cette tuberculine fixe l'alexine en présence du sérum des tuberculeux dans presque toutes les formes de bacilliose. La réaction est sensible dans toutes les lésions tuberculeuses en évolution et pas sensiblement influencée par des affections intercurrentes. Elle peut donc rendre de réels services et contribuer à préciser dans quelle mesure les enfants de tuberculeux sont tuberculeux eux-mêmes ou prédisposés à la tuberculose.

D'autre part, comment déterminer la mesure de l'hérédo-prédisposition chez des enfants de tuberculeux guéris ou chez lesquels les lésions de leur jeune âge n'eurent d'autres effets que de réaliser en eux l'hyperimmunité. Nous pouvons prendre le cas le plus fréquent de l'adénopathie trachéo bronchique guérie ou les cas de lésions bacillaires cicatrisées.

Des expériences pratiquées par Guérin en 1911, démontrent que le sérum d'animaux hyperimmuns mis au contact de bacilles tuberculeux atténués ou virulents exaspérait la virulence de ces derniers. Le sérum qui servit aux expériences fut chauffé au préalable à 58°. Un millionième de milligramme de bacilles ajouté à 16 centimètres cubes de sérum, tuberculise un cobaye en deux semaines au lieu de 3 ou 4 mois que mettrait à le tuberculiser la même quantité de bacilles seuls. On a constaté que le sérum de bovidés hyperimmuns ne possède aucun pouvoir immunisant. Il faudrait donc admettre que l'hyperimmunité des parents, si elle ne confère pas à leurs enfants la même qualité, a toutes les chances de conférer au sérum de leur sang la faculté d'accroître la virulence des bacilles. D'où l'on pourrait déduire que ces enfants sont en état d'hérédo-prédisposition. Il serait légitime de s'en assurer au laboratoire par des séries d'expériences méthodiquement et rigoureusement conduites. Pour conclure ce paragraphe il nous reste à dire un mot sur la question de cette sorte d'anaphylaxie fatale (2) chez l'hérédo-prédisposé. Armand Delille, en effet, démontra qu'il n'y a pas d'espoir d'éviter cette sorte d'état

(1) JUPILLE et DEBAINS. — Annales de l'Institut Pasteur p. 182, Paris 1915.

(2) ARMAND DELILLE. — (Annales de l'Institut Pasteur 1912.) rejette la nécessité de la présence de l'alexine dans un sérum pour en faire un sérum anaphylactique. L'opinion de Preidberger, si elle avait été fondée sur des faits d'expérience aurait pu avoir une portée par le fait qu'un virus infectieux aurait pu détourner l'alexine et rendre impossible l'anaphylaxie bacillaire.

d'anaphylaxie sous forme de prédisposition ou d'hérédoprédisposition à la bacillose. Il en distingue deux variétés : active et passive.

D. **Pour l'anaphylaxie active** : Un cobaye en expérience est préparé avec 0,01 de centimètre cube de sérum de cheval ou d'animaux éprouvés avec du sérum antidiphthérique dans les mêmes conditions. La dose déchaînante minima est de 0,02 centimètres cubes pour 100 grammes d'animal. Le sérum est chauffé à + 58° pour des doses plus fortes afin qu'il n'y ait plus traces d'alexine.

E. **Pour l'anaphylaxie passive**. On prend deux centimètres cubes de sang dans l'une des carotides, deux minutes avant l'injection déchaînante, puis exactement cinq minutes après. On fait usage d'un système hémolytique composé de globules de mouton dilués au 1/20° et d'un sérum de lapin anti-mouton très actif. On tire chaque fois l'activité des globules sensibilisés avec 6 fois la dose active. On prend les quantités de sérum gradués de 1/100 à 1/10°. On note les résultats de l'hémolyse de minute en minute pendant une demi heure à 38°, puis le lendemain après 24 heures à la température du laboratoire. Le sérum de lapin est préparé par 5 ou 6 injections pour l'anaphylaxie passive. L'hémolyse est parallèle à l'alexine. Donc l'alexine ne change rien. La variation de l'alexine est un phénomène purement contingent (Sleswyk). L'anaphylaxie, d'après les travaux récents peut être produite par des modifications qui se passent au sein même de la cellule quand le sérum antigène arrive à son contact. Notre opinion converge avec celle d'Armand Delille quand nous supposons que la toxine tuberculeuse au contact de la cellule en désagrège les lipoides. Anaphylaxie, prédisposition, sensibilisation, termes vagues qu'il est désirable de remplacer par des expressions moins métaphoriques et plus adéquates aux phénomènes d'ordre physique, chimique et physiologique déchaînés par les contacts du bacille tuberculeux et de ses toxines avec les groupements albuminoïdes de structure si complexe.

V — Anatomie pathologique

des lésions macroscopiques

Rien d'inédit dans les lésions tuberculeuses observées chez les nourrissons âgés de moins de deux ans au cours de nos trente autopsies dont un peu plus d'un tiers présentèrent de la tuberculose. Les autres furent des cas de diarrhée verte, d'athrepsie, d'hérédosyphilis, de broncho-pneumonie et de pemphigus. Les lésions bacillaires sont du même aspect chez tous comme d'ailleurs à tous les âges et dans toutes les races. Nous n'avons pas

trouvé autre chose que ce qu'ont trouvé, par exemple, Landouzy, Huguenin, Comby, Küs, Gripel, Schlossmann et bien d'autres. Le plus souvent c'est de la granulie simple ou associée aux tubercules, de la micropolvadénopathie trachéo-bronchique, des grains riziformes, des cavernes, des ganglions mésentériques de toutes les tailles, depuis le volume d'un haricot jusqu'au volume d'un œuf d'oie, tubercules et ganglions caséux. Les observations qui vont suivre ont fourni la matière première des analyses, des critiques et des conclusions qui n'ont pas été risquées sans que nous nous soyons aidés des travaux qui ont fait et font autorité.

D. — La première observation est relative au jeune Henri, âgé de 19 mois, né d'un père alcoolique et mort à l'hôpital Trousseau le 14 juin. A l'autopsie pratiquée 26 heures après, on trouve un tubercule du volume d'une noisette au milieu d'un tissu semé de granulations miliaires dans tout le sommet du lobe supérieur du poumon droit. Un adulte en présente de semblables avec la seule différence qu'on trouve à peu près toujours, des tendances à la granulie chez l'enfant, granulie rare chez l'adulte. A gauche dans le lobe supérieur, c'est une caverne en évolution. La rate est granulique, le mésentère et le péritoine le sont moins uniformément.

R. — On ne peut songer à faire remonter les lésions pulmonaires à la vie intrautérine dans l'exemple cité. Chez le nourrisson les lésions bacillaires évoluent avec une étonnante rapidité. On a constaté que deux mois suffisent à la formation de tubercules considérables et même de la caverne.

b) D. — La deuxième observation concerne le petit André, nourrisson de seize mois, qui aurait joui d'une parfaite santé jusqu'au jour où il fut sevré. Peu de temps après, deux ou trois semaines environ, un coryza fut le signal d'une bronchite qui le conduisit à l'hôpital. Les signes cliniques se modifièrent de jour en jour, appelèrent l'attention sur une granulie possible. De la diarrhée survint, avec de brusques poussées de température à 38°, puis 37°, 40° et 41°. L'enfant mourut après une maladie qui avait duré à peine deux mois. A l'autopsie on trouva des ganglions caséux hilaires. A la base du lobe inférieur du poumon gauche on trouva un tubercule caséifié du volume d'une noix mais absence ici de granulations miliaires. Il n'en fut pas de même dans le mésocolon qui était semé de grains punctiformes avec des ganglions caséifiés et des lymphatiques indurés. Toutes les apparences et toute l'histoire d'une pareille maladie sont pour la contamination par le lait de vache.

R. — Nous avons vu pourquoi le nourrisson est éminemment réceptif à la contagion bacillaire. La fréquence chez lui de la granulie avec ou sans tubercules le démontre. La rareté bien relative du ramollissement caséux dont parle Hutinel, ne serait due qu'à la trop rapide évolution de la lésion bacillaire. Cette évolu-

tion ne laisse pas en général au tubercule le temps de croître, de fondre et de se vider. L'enfant qui ne crache pas absorbe les produits caséux de ses poumons, avale ses bacilles dont la virulence augmente par le nombre et par les toxines, d'où surintoxication, granulie et mort en peu de temps. Ce sont les grandes séreuses qui semblent le plus atteintes, que ce soit la plèvre, le péritoine, le mésentère ou les méninges, la mort survient rapidement, mais avec une rapidité inégale qui varie suivant la séreuse atteinte.

c) D. — La troisième observation est celle de Suzanne, nourrisson de 7 mois, entrée le 24 juin à la crèche de Trousseau et décédée le 13 juillet. Son observation et son autopsie furent spécialement contrôlées par le chef de service intérimaire, le D^r Babonneix, qui remplaçait le D^r Triboulet. L'observation porte que Suzanne, âgée de 7 mois, entre à l'hôpital parce qu'elle toussse depuis sa rougeole. Cette rougeole avait évolué un mois auparavant. L'enfant avait été nourrie au sein jusqu'à l'âge de 4 mois. Pour des raisons sociales de la mère, l'enfant fut mise au biberon. Bien portante jusqu'à ce moment, sa santé laissa peu à peu à désirer jusqu'à ce qu'une rougeole vint précipiter les événements. Ce fut la broncho-pneumonie, l'ordinaire complication d'une infection qui fait tout craindre dès qu'elle est associée au pneumocoque et surtout au bacille tuberculeux dont elle exaspère la virulence. Quoi qu'il en fut, la terminaison fatale survint si à l'improviste, que le diagnostic d'une bacillose se posa avec suspicion, seulement après celui d'une broncho-pneumonie simple. — A l'autopsie on trouva des grains miliaires dans le parenchyme du poumon droit avec un ou deux petits tubercules. Mais au-dessus de la scissure interlobaire, dans le lobe supérieur du poumon gauche, ce fut la trouvaille d'autopsie, l'énorme caverne réputée très rare, d'après Hutinel, chez les nourrissons de cet âge. Il y avait, dans le même sommet, une autre masse caséuse en voie de fusion et de la granulie dans le reste du parenchyme de ce même poumon. Les coupes de la rate présentaient un aspect porphyroïde, les séreuses et l'intestin montraient de la granulie avec des ganglions caséux énormes dans les mésocolons.

R. — Voici donc une évolution des plus rapides d'une bacillose de nourrisson, même si l'on fait remonter son début à la première semaine qui suivit le jour où l'enfant fut sevrée. Une énorme caverne a donc pu se former et se vider en moins de trois mois, ce qui est une preuve nouvelle contre l'hypothèse d'une bacillose foetale. On ne connaît d'ailleurs pas d'exemple de cavernes chez des nouveaux nés. La bacillose de Suzanne ne remonte certainement pas à l'époque où l'enfant jouissait d'une pleine santé avec un poids des plus normaux. Nous supposons même un peu gratuitement, il est vrai, qu'une rougeole n'a fait qu'exaspérer une virulence de bacillose déjà installée. On peut objecter une bacillose

latente d'hérédo-prédisposée, mais sans preuves bien convaincantes puisque l'état de santé des premiers mois de ce nourrisson contredit pareille hypothèse. Mais nous n'irons pas jusqu'à rejeter l'hérédo-prédisposition qui, après tout, est toujours possible, surtout avec un bébé dont le père venait d'acquérir à la guerre la contamination bacillaire qui l'avait emporté déjà. Qu'il ait contaminé son enfant, c'est encore possible, peut-être probable. Par quelle voie ? Nul ne le sait. Le fait reste d'une forme de tuberculose, rapide autant chez le père que chez l'enfant, chez qui paraît s'être installée la même variété de bacille tuberculeux.

D. — La quatrième observation dont fait l'objet la petite Germaine, âgée de 11 mois, qui entre à l'hôpital avec un poids de 7.250 grammes, nous présente encore un cas de contamination probable par voie digestive. Ses parents déclarent que le bébé a considérablement maigri. Elle entre à la crèche le 5 juillet 1919 parce qu'elle tousse. Son père serait atteint, dit la mère, de bronchite chronique. Sa mère est bien portante. Elle a eu trois enfants, dont le premier mort dès sa naissance, le deuxième d'une congestion pulmonaire, le troisième aurait été emporté par une méningite tuberculeuse. — Germaine, à son entrée à l'hôpital, est encore de bel aspect, d'un poids légèrement au-dessous de la moyenne. A l'auscultation, la respiration est rude et l'expiration prolongée. Il n'y a pas de râles. La température est en plateau à 39°, avec deux poussées à 40°, le jour de son arrivée et le 14 juillet. Après le premier août, ce furent des oscillations considérables. La mort survint une dizaine de jours après. — A l'autopsie on trouva un semis de points transparents mucoïdes et légèrement opalescents dans tout le parenchyme pulmonaire. Pas de tubercules. Les ganglions trachéotomiques sont volumineux et durs. La coupe de certains est jaunâtre. Le foie est en légère dégénérescence graisseuse et de couleur pâle. Depuis sa naissance, Germaine aurait eu un allaitement mixte. L'évolution de son mal n'aurait même pas atteint deux mois.

R. — La contamination par l'aliment est, ici encore, autrement vraisemblable que la contagion intra-utérine sur laquelle il n'y a pas lieu d'insister. La contamination par le père dont la bronchite chronique est d'un diagnostic qui prête toujours à des réserves, n'est pas à rejeter de manière absolue. Il importe de retenir ce que ces divers faits d'observation nous offrent. Ils ne nous disent pas autre chose que ce que nous relatons. Pour ce qui est de ceux que nous réservons et qui n'ont pas été invoqués à l'appui de l'hypothèse de la contamination par la voie digestive ou respiratoire, leur autopsie n'ayant pas été faite, conformément à la volonté des parents, ils ne fournissent que des indications cliniques, des données forcément discutables parce qu'elles ne sont que cliniques. On pouvait s'en contenter autrefois, aujourd'hui la chose n'est plus possible avec les ressources de l'histolo-

gie, de la physique, de la chimie biologique et de l'anatomie pathologique.

e) D. — La cinquième observation est de Georges, qui a dix mois quand il entre à l'hôpital « parce qu'il tousse », selon la formule adoptée. Le père aurait traîné une laryngite depuis 1914. La mère, bien portante, aurait eu deux fausses couches de deux mois, etc. A son entrée, l'enfant est malingre, on remarque ses longs cils. A la palpation, on trouve une belle chaîne de ganglions cervicaux. A l'auscultation on localise un foyer à la base du poumon droit. On entend des râles fins qui se font plus humides de jour en jour. La température marche en oscillations considérables. La fièvre est franchement hectique. La mort survint le 8 avril 1919. L'enfant fut élevé au sein les trois premiers mois. Il fut ensuite alimenté au lait de vache. On ignore dans quelles conditions. Sa maladie aurait débuté par un coryza une semaine avant son entrée à l'hôpital. La toux aurait suivi qui n'aurait pas discontinué depuis. La clinique montre ici un autre cas de tuberculose granulique à évolution rapide.

R. — Il y a eu opposition à l'autopsie. Les données cliniques restent malheureusement les seules à nous éclairer. Il n'a pas été possible de faire des examens de laboratoire, l'enfant ne crachant pas. Tout au plus avons-nous une cutiréaction bien positive. Mais... qui ne l'a pas positive, pourrait-on dire ? Tel est le fait incomplet.

f) D. — La sixième observation nous apprend que Renée, une fille de huit mois, entrée à l'hôpital pour un rhume, le 22 avril 1919, est d'un poids qui ne dépasse pas 3.800 grammes ! La température est celle d'une fièvre hectique. D'après les parents, elle n'aurait pas d'antécédents héréditaires. A la palpation du cou on sent dans le triangle des scalènes et du sterno-mastoïdien, des ganglions peu volumineux mais durs. A l'auscultation, on entend quelques sibilances, des ronchus et quelques râles fins. Ce nourrisson avait une alimentation mixte. Sa mère était forcée, par son travail, d'être absente une bonne partie de la journée. Comme certains nourrissons en danger, mais qui ont des parents chez qui le sentiment est plus fort que la raison, la petite Renée fut enlevée non guérie à l'hôpital. La clinique l'ayant condamnée déjà, une consolation dernière était peut-être due aux parents qui privèrent l'enseignement d'un exemple nouveau.

R. On ne peut tirer de la sixième observation aucune conclusion en dehors de celles bien vagues que nous offre la clinique.

g) D. — La septième observation que nous offre la petite Françoise, seule enfant menée à terme, après plusieurs grossesses ayant abouti à des fausses couches, nous parle d'une enfant élevée au sein durant les six premières semaines. Elevée au biberon ensuite avec du lait que les parents disent bouilli, la voilà dans les conditions où se trouvèrent les précédentes. Entrée à la crèche à l'âge de 12 mois, sous la même indication « parce qu'elle toussait »,

on a relevé dans ses antécédents qu'elle aurait eu la varicelle suivie d'une toux qui persista. Les parents disent avoir observé chez elle depuis quelque temps, « des glandes » qu'il faut ici entendre par ganglions cervicaux. L'enfant maigrit et vomit, sans se plaindre de douleurs intestinales. Son poids vient de passer en quelques jours de 6.270 grammes à 5.900. A l'auscultation l'on entend quelques râles crépitants disséminés. La température traduit une brusque ascension le 31 mai et se maintient en plateau dans les environs de 38°8 les jours suivants. Les parents ont retiré l'enfant de l'hôpital au moment où sa température entraînait dans une période de grandes oscillations. Depuis sa sortie, l'enfant n'a pu être suivie.

R. — Ici encore, la clinique indique une présomption fondée de bacillose qu'on ne peut affirmer sur des preuves d'anatomie pathologique ni de laboratoire.

g) D. — La huitième observation a trait à la petite Marie, âgée de six mois qui, à son entrée à l'hôpital, pèse six kilos. Elle entre le 12 juillet 1919 dans le service de la crèche avec tous les signes cliniques d'une méningite tuberculeuse. Les parents disent que leur enfant aurait eu d'abord un coryza suivi de toux pendant les quelques jours de basse température qu'on venait de traverser. Étudiée au point de vue du diagnostic méningite, on pratique sur elle une ponction lombaire qui donne un liquide où l'on relève 150 leucocytes par champ sur la cellule Nageotte. L'enfant vit trois semaines avec une température qui oscille de 38° à 39°, puis de 39°,5 à 37°, à 38°,5, etc. Elle meurt dans les premiers jours du mois d'août. Malheureusement encore, il y eut opposition à l'autopsie.

R. — Avec les réserves qui conviennent pour les mêmes raisons, il y a lieu de noter ici un cas de tuberculose des séreuses. Le tableau clinique de la méningite impose le diagnostic premier qui ne saurait exclure une bacillose généralisée. L'autopsie aurait probablement révélé des lésions pulmonaires. Mais à cet égard, on ne saurait risquer que des conjectures.

h) D. — La neuvième observation concerne un enfant de 17 mois, Emile, dont le poids déconcertant n'excède pas 5.550 grammes. Son cas est à peu près désespéré dès son entrée. Il présente une assez large escarre sacrée avec une température qui oscille entre 38°5 et 39°7. Après une dizaine de jours de traitement impuissant, il meurt à la crèche. Les parents firent opposition à l'autopsie. L'auscultation révéla des sous-crépitations humides qui firent poser le diagnostic de bacillose avec toute la certitude que permet la clinique.

R. — Sur ce dernier, on oublia de poser aux parents les questions d'usage sur les antécédents héréditaires et personnels, sur le mode d'alimentation de l'enfant et sur la durée des prodromes du mal qui venait de le conduire à la crèche.

h) D. — Les observations X, XI, XII, XIII et XIV, qui concernent les bébés que nous appellerons Marcel, 5 mois, Edmond, 8 mois, avaient fait porter un diagnostic de bacillose douteux. Le cas des observations XI et XII étaient classés dans le groupe de détermination vague des athrepsiques. Alimentés au biberon, leur diagnostic se trouvait orienté à priori vers la bacillose. Mais leur autopsie ne nous révéla pas des lésions bacillaires macroscopiques. Était-ce l'inanition qui avait conduit ces bébés à l'hôpital ? Peut-être. Quant à ceux visés par les observations X, XIII, et XIV, ce fut la diarrhée verte qui les emporta. Leur autopsie ne nous indiqua chez eux aucune lésion bacillaire quoique la clinique eut orienté nos recherches dans cette voie.

R. — La discordance qui s'affirme ici entre les indications cliniques et les résultats des autopsies n'est point faite pour fortifier l'autorité de la clinique. C'est la seule conclusion que l'on puisse tirer de ces dernières observations. On peut objecter la qualité du clinicien qui serait ici en carence. Mais cette objection facile manque de bases scientifiques pour l'unique raison que la clinique livrée à elle-même n'en a pas non plus.

Nous ne ferons pas l'état ici des seize ou dix-sept autres autopsies qui, presque toutes, furent d'accord avec la clinique, mais dont aucune ne présente un cas de bacillose pulmonaire ou autre..

Si nous fumes conduits au diagnostic de bacillose pour certains cas, à un diagnostic douteux, hypothétique, bien entendu, ce ne fut pas sans nous être inspiré de l'expérience d'un Landouzy qui disait que toute broncho-pneumonie qui ne faisait pas ses preuves était monnaie de tuberculose. Queyrat était de cet avis en 1886..

Conclusion du chapitre. -- Chez les enfants, d'après Hutinel, le bacille tuberculeux peut agir avec une rapidité telle, qu'il ne crée pas de follicules tuberculeux parfois. Hutinel en aurait observé des cas assez nombreux. Nous retenons le fait comme argument en faveur de nos observations X et XI où l'autopsie ne révèle pas de lésions macroscopiques de bacillose. La clinique peut s'en féliciter. Le laboratoire aurait peut-être apporté des données positives s'il avait été possible de recueillir des excréta intestinaux vésicaux ou pulmonaires. En vérité, nul n'y songea parce que, à cette époque, le laboratoire ne fonctionnait pas à Trousseau.

Parrot a dit en substance, dans un autre ordre d'idées : pas de lésions bacillaires dans les ganglions trachéo-bronchiques sans lésions bacillaires dans les poumons. Nos observations nous ont montré de façon à peu près constante les ganglions toujours atteints quels que soient les foyers des lésions. Bacilles tuberculeux et toxines vont aux ganglions par le courant de la lymphe et par la circulation générale. Les ganglions peuvent être considérés comme des relais bipolaires ou multipolaires traversés, par conséquent, par la lymphe. L'infection peut en suivre le courant comme aussi être partie de la périphérie au centre cardiaque et du centre car-

diaque à la périphérie, aux viscères ou à l'encéphale. Comme Parrot, Bulli formule une autre loi basée sur ses observations et dit : « A côté d'une granulie récente existent plusieurs foyers bacillaires anciens ». Nous avons constaté ce fait nous-même plusieurs fois. On n'a qu'à se reporter aux quatre premières observations.

VI — La nutrition chez les bacillaires

Elle a été reconnue de bonne heure différente de la nutrition chez les individus normaux. Un fait connu et admis de presque tous les auteurs est celui de la déphosphatation, de la décalcification, de la déminéralisation des bacillaires. Elle est étudiée tous les jours dans leur sang et dans leurs urines. Dans leurs urines surtout, on observe la présence qualitative constante des phosphates que l'on dose. Ils présentent un taux bien supérieur chez les bacillaires. Phosphates de déchet, ils disparaissent en laissant la cellule vivante dans un état de débilité proportionnelle à leur élimination. La nutrition décroît et la carence de la cellule en synthèses chimiques croît, si l'on peut dire, en progression arithmétique. La cellule devient un aliment d'autant mieux préparé au bacille tuberculeux, que la dislocation moléculaire des nucléo-albumines est plus avancée.

A. **Rapport des éléments désintégrés.** — Charrin et ses élèves ont analysé quelque peu ces troubles de la nutrition chez les nourrissons. Ils ont observé chez les hérédoprédisposés une croissance de 5, 15 et 20 grammes par jour selon la taille. Ils dégageraient par unité de poids et de volumes, 3 à 5 calories au lieu de 7, 8 et 9 calories que dégagent les nourrissons sains. Le rapport de l'azote uréique sur l'azote total : $N_{ur.} = 0,77$ chez les bébés normaux. Il est de 0,68 chez les hérédoprédisposés issus de parents bacillaires, alors qu'il monte de 0,84 à 0,86 chez les enfants de parents sains. Le coefficient de toxicité des urines de nourrissons bacillaires est plus fort, dit Charrin, que celui de l'enfant normal né de parents sains. Quatre vingts à cent dix grammes d'urine de bébés hérédoprédisposés ou bacillaires tuent le même poids de lapin que 120 à 200 grammes d'urine de bébés normaux. S'il y a moins d'urée, il doit y avoir autre chose qui élève la toxicité des urines. On sait qu'il se passe chez les bacillaires un phénomène uréique de direction contraire à celui qui se passe chez les néphritiques chroniques. Or, ici, c'est la synthèse des lipoïdes qui l'emporte. Là, en bacilliose, c'est la dislocation des groupes lipoïdiques qui prédomine. De là découle l'in vraisemblance de l'hypercholestérinémie en bacilliose, phénomène habituel chez les artério-scléreux, les brightiques, les lithiasiques, etc. Mais, dans les urines

des bacillaires on trouve des produits de combustion incomplète, des groupes animés non transformés en urée, dernier terme de désassimilation, produits toxiques, parmi lesquels les bases puriques, xanthine, hypoxanthine, adénine, guanine, la tyrosine, la leucine, la lysine et même des groupes plus complexes tels que l'arginine, l'histidine avec des urates et surtout des phosphates. Il est probable que la céphaline et la sphingomyéline doivent, autant que les lécithines, faire les frais de l'élimination phosphorée. Leurs composants acides désanimés sont bien retrouvés dans les urines des bacillaires.

Quant à la cholestérine dont l'absence ou la rareté pour le cas qui nous occupe, constatée plus ou moins, peut faire soupçonner qu'elle est désintégrée, puisque les phosphatides le sont, mais sans qu'il y ait liaison entre eux, il reste à savoir si, dans le cas de désintégration des phosphatides, le rapport (cholestérine-phosphore lipoïdique) existe quoique modifié, autrement dit la cholestérine est-elle désintégrée dans la même proportion que les lipoides phosphorés ? Nous n'en savons rien. Que devient, d'autre part, le rapport (cholestérine acides gras lipocitiques) en fonctions du rapport (cholestérine phosphate lipoïdique) dans les désintégrations chez les bacillaires ? Ces rapports seraient plus aisés à saisir sur le fait dans l'urine et le sang des nourrissons où il y a moins de chance de surcharge en éléments étrangers. Ce sont des questions malheureusement sans réponse. Aucune théorie au monde n'y répondra. C'est aux laboratoires qu'il appartient de nous renseigner.

D'autre part, s'il y a moins d'urée dans les urines, il n'y en a pas dans les fèces. Cet excès d'urée, d'après Charrin (1), de 0,038 chez le bébé normal, devient de 0,12 chez le nourrisson hérédoprédisposé. Le carbone s'élimine en excès par les urines et par les fèces sans passer par l'état d'acide carbonique. Au surplus, le petit débile, pour réaliser l'équilibre de ses conditions physiologiques d'existence, produira de la chaleur pour la rayonner. Il la produira d'autant plus vite, en plus grande quantité que sa surface est plus grande pour un volume plus petit. D'après Bonniot, l'équilibre chimique du sang serait chez ces nourrissons rarement atteint. Leur surmenage se traduirait par la diminution de l'alcalinité humorale. D'après Gaube, l'hérédoprédisposé ou le bacillaire prédisposé présente une déminéralisation par sécrétion exagérée des sels de chaux et de magnésie. Nous pensons, d'après les travaux les plus récents de Zunz dans quel sens et sous quelle forme il faut entendre cette déminéralisation en phosphore, chaux, magnésie, fer, etc., qui marche de front avec l'élimination des bases puriques, de l'urée, des acides gras à fonctions mixtes, amino acides, amino-acide-alcool, amino-acide-phé-

(1) CHARRIN, D'ARSONVAL, CHAUVÉAU et MAREY. — Traité de physique biologique. — (Article de Charrin. T. I. page 1105 et suiv.) Paris.

nols, etc. Si ces corps réputés simples ou ces groupes de composés qui entrent dans les synthèses nécessaires aux fonctions supérieures de l'organisme sont éliminés sans être totalement remplacés, c'est la déchéance de la cellule, c'est la mort de l'être vivant à échéance qui varie avec sa carence.

B. — Les agents physiques dans la nutrition des bacillaires. —

L'effet des plus basses températures sur les micro-organismes de nature végétale en général, et sur le microbe de la bacilliose, en particulier, est presque nul. Un froid de 160° ne détruit pas le *bacillus luteus*, le *bacillus subtilis*, le *bacille tuberculeux*. Mais les mouvements des granulations protoplasmiques sont à leur optimum entre $+ 20$ et $+ 35^{\circ}$.

La lumière est un bactéricide puissant. En Allemagne et en Suisse, on a fondé sur cette donnée une thérapeutique qui donne, assure-t-on, des résultats remarquables. Même sur le littoral maritime anglais, on peut voir, à la belle saison, quantité de baigneurs qui s'étendent nus sur le sable pendant les heures de plus active insolation dont ils éprouvent empiriquement les effets bien-faisants. Dans certains sanatoria de Suisse et d'Allemagne, installés à de hautes altitudes, on dispose les malades selon l'âge et le sexe, on les expose en toute saison sous les vitrages des galeries, chauffées en hiver, ouvertes en été quand la température le permet. Chaque malade quitte son lit après le lever du soleil et s'étend complètement nu sur sa chaise longue, se livrant à des jeux calmes, à des travaux d'aiguille ou d'art. Il expose aux rayons microbicides successivement les surfaces antérieure, postérieure et latérales de son corps. En peu de jours, la peau est hâlée, l'appétit revenu. Dès que leur état général le permet, on leur confie de petits travaux horticoles qu'ils exécutent au soleil et aussi nus que possible. Les médecins allemands introduisaient déjà, bien avant la guerre, ces méthodes de sanatoria dans certains établissements scolaires où les élèves passaient une partie de leurs après-midi à des travaux agricoles exécutés dans le même costume. Les résultats auraient été pleinement démonstratifs en faveur de l'hygiène pulmonaire et bronchique.

A haute altitude, l'héliothérapie associée à ce qu'on pourrait appeler la chimiothérapie de l'oxygène naissant donnerait bien à des résultats plus concluants encore. Leysin, La Scheidegg, Mürren, en Suisse, Davos, dans les Grisons, vantent leurs cures rapides. Le fait peut être exagéré dans un but en marge de la probité scientifique, il ne saurait être inventé de toutes pièces. Il existe. Il appartient à nous d'en saisir tout le déterminisme.

Les données de la chimie moderne nous ont appris que tout corps réputé simple, pris à l'état naissant, c'est-à-dire, à l'état de molécule dédoublée en atomes sous l'état allotropique le plus instable qui se produit toujours au cours d'une réaction, mais d'une durée variable et toujours éphémère, donne

lieu à des combinaisons qui ne se font pas avec le même corps pris sous un autre état allotropique plus stable. Ainsi l'oxygène pris à l'état naissant au cours d'une réaction quelconque donnera des oxydes avec des métaux réfractaires dans les conditions ordinaires, tels que l'argent. En se fixant sur les alcools il donne des acides, des aldéhydes, des cétones. La chimie biologique présente le même fait très couramment.

Donc l'hypothèse est légitime de l'oxygène naissant fourni par l'ozone de façon continue dans l'atmosphère des hautes altitudes qui vient concurrencer l'action bacillaire dans l'organisme, en activant l'édification des charpentes synthétiques, en modifiant la composition des toxines par oxydation plus énergique, en amorçant des combustions nouvelles qui déterminent des synthèses nouvelles comme par appel d'un vide, comme dirait Pascal. D'où phénomènes d'activité vitale que n'aurait jamais produit l'organisme livré à lui-même dans les conditions ordinaires. Dans un organisme vivant, il n'y a pas de synthèses isolées. Il y a des synthèses liées de cause à effet, parallèles aux dislocations moléculaires de la désassimilation et souvent dépendantes de ces dislocations, phénomènes mal traduits par la métaphore de l'appel par le vide. Ce n'est pas trop s'avancer que de reconnaître à ces faits d'analyse et de synthèse leur dépendance plus étroite encore du fait cosmique de la gravitation qui les pénètre et les manie, comme toute chose... en raison directe du carré de leurs masses, en raison inverse du carré de leurs distances.

Nul n'a tenté, à notre connaissance, l'étude de l'évolution bacillaire chez le nourrisson aux hautes altitudes, sous des galeries vitrées, convenablement chauffées à + 35°, car le nourrisson rayonne trop pour son volume. L'étude d'une pathogénie aussi spéciale sous les conditions spéciales des galeries vitrées situées en haute altitude ne manquerait pas d'apporter des éléments nouveaux de conclusion aux expériences tentées. L'actinothérapie associée à la chimiothérapie semblerait devoir pénétrer plus sensiblement, plus facilement des tissus aussi fragiles que ceux du nourrisson. Le faciès du «vir rufus» de Landouzy, la peau fine et transparente du bacillaire ne sont-ils pas les marques du nourrisson tuberculeux à un degré plus avancé encore, qui semblent être des adjuvants à l'action des rayons bleus et violets plutôt que des obstacles.

Aucune expérience, avons-nous dit, n'a été tentée sur les nourrissons, d'une cure de haute altitude. Par contre, on connaît les résultats si concluants des expériences tentées sur les enfants présentant des lésions de bacilliose osseuse, traitées sur les rivages maritimes, par les rayons solaires et les émanations iodées. Ce fait devrait encourager la thérapeutique de haute altitude sur les petits tuberculeux pulmonaires.

VII — Pathogénie de quelques formes plus rares de bacillose

A. — **Méningite bacillaire.** — Elle vient après la bacillose pulmonaire par ordre de fréquence, chez le nourrisson. Sa pathogénie reconnaît les mêmes causes. Le processus de l'invasion suit surtout la voie lymphatique, accessoirement et plus rarement les voies artérielles et veineuses. Il n'y a pas lieu de répéter ce que l'on sait sur les phénomènes de défense et d'attaque.

La méningite tuberculeuse primitive serait extrêmement rare. Comby l'a observée une fois sur 118 cas de bacillose. Méry et Armand Delille aux Enfants Malades, ont relevé une moyenne de 5 % de décès. Nobécourt dit en avoir observé 6 cas avant l'âge de 4 mois et 36 cas après jusqu'à l'âge de 2 ans. Les deux sexes sont également atteints. Un cas de l'Hôpital Trousséau, pris pour une méningite bacillaire plus ou moins primitive, révéla à l'autopsie des tubercules énormes dans le mésocolon, une granulie généralisée à toutes les séruses, des tubercules pulmonaires dans un semis miliaires. Le petit Hélie était entré à l'hôpital pour bronchite. Il y aurait des cas très rares de méningites à formes éclamptiques avec vomissements, convulsions, diarrhée, paralysie partielles (Zappert).

B. — **Tuberculose péritonale.** — Aussi fréquente que la bacillose pulmonaire, on sait pourquoi. Le tableau granulique est le plus fréquent. Les tubercules l'accompagnent souvent. Elle peut exister même à l'autopsie indépendamment de toute lésion macroscopique visible dans les autres viscères.

C. — **Tuberculose hépatique.** — Nous ne l'avons jamais trouvée seule. Le plus souvent le foie n'est atteint que lorsque les autres viscères le sont. Dans quelques cas, cependant, le foie paraît atteint à l'exclusion de la plupart des autres organes et viscères. La veine porte est la voie la plus habituelle de l'invasion quoique l'intestin ne présente pas de lésions macroscopiques.

D. — **Tuberculose rénale.** — A peu près inconnue chez le nourrisson. Dans quelques cas exceptionnels on peut la trouver après la première année. Les conditions pathogéniques sont difficilement réalisées chez le nourrisson.

E. — **Laryngite et pharyngite tuberculeuses.** — Certains auteurs disent l'avoir trouvé dans 7 % des cas chez les bébés de moins de deux ans. Ces deux formes paraissent dues à une intoxication généralisée au cours de l'évolution bacillaire.

Toutefois, étant donnée sa pathogénie, on considère avec raison, cette forme de tuberculose comme très grave. Elle conduit presque toujours à la mort, rapide chez le nourrisson, pouvant laisser à l'adulte une survie de quelques mois à deux ans et même davantage.

F. **La bacillase osseuse.** — On ne la trouve guère dans la première année de l'enfant. Mais, au-delà du 13^e mois elle se fait de plus en plus fréquente. Dans la seconde enfance on l'observe dans près de 45 % des cas. Elle persiste dans le premier âge adulte sous les formes les plus diverses : spina ventosa, arthropaties bacillaires, abcès froids localisés diversement, effondrement de vertèbres donnant lieu à des cyphoses, lordoses, scolioses, à des coxalgies, à des sacro-coxalgies, etc. L'évolution de ces formes est généralement très longue et relativement bénigne. La mort n'est à redouter qu'en cas de compression du bulbe ou de la moelle cervicale par fusion de l'une ou de plusieurs vertèbres correspondantes. L'impotence fonctionnelle du membre lésé est toujours à redouter, car la thérapeutique cherche l'ankylose pour guérir.

VIII -- Caractères biologiques du bacille tuberculeux et de ses toxines

Lubinski opérant sur des produits de lésions bacillaires a obtenu, en les cultivant sur la pomme de terre acide de longs filaments sans ramifications. On y remarque des vacuoles incolores que les premiers bactériologistes furent tentés de prendre pour des spores, ce qui eut fourni un argument en faveur de la nature végétale de l'organisme considéré. Chez le bacille tuberculeux, dans ses vacuoles, lieux de division, on y trouverait, d'après certains auteurs, des corpuscules colorés par la fuchsine phéniquée, en rouge, noir, sous formes régulières, qui rappellent les spores. On ne voit jamais dans les crachats de formes ramifiées. Dans les cultures, elles sont rares. Dans les cultures « in vivo » (1) les formes rappellent le feutrage central de filaments ramifiés terminés par les massues actinomycosiques. D'après la grande majorité des auteurs, le bacille tuberculeux est immobile. Selon Arloing on pourrait peut-être lui trouver quelques petits mouvements. Dans les crachats, on ne trouverait parfois que des débris de bacilles, des « splitters » de Spengler, qui se multiplieraient, d'après Cormont, comme des cellules végétales.

D'après Much, il y aurait, dans les lésions tuberculeuses, de nombreux bâtonnets qui ne prendraient pas le Ziehl et seraient virulents. Il y aurait deux substances dont l'une serait colorée par le Ziehl dans le bacille et l'autre par le Gram. Elles ne seraient pas identiques. Le bacille tuberculeux est un grand aérobie, très friand d'oxygène qui est l'une de ses conditions essentielles d'existence. Sans oxygène, ce bacille reste en l'état sans se développer, mais

(1) LEHMANN et NEUMANN. — Manuel de Bactériologie. Edition française du Docteur Philibert - Paris 1913 (Traduction).

il ne meurt pas. Il se développe dans un milieu oxygéné à la température ordinaire. Sa température optima est comprise entre 19° et 42°. Dans les cultures, il se présente en saillies colorées en jaune ou en brun. On lui trouve deux sortes de granulations : les unes prennent le Gram en deux minutes et ne prennent pas le Ziehl. Elles ne prennent pas le Sudan qui colore les graisses. Par ces caractères de coloration on a rapproché le bacille tuberculeux de l'actinomycose. Certaines colorations viendraient s'ajouter à ces analogies. L'actinomycose vraie prend mal le Gram. Il reste à étudier, surtout ses toxines et ses réactions en culture pour étendre l'analogie davantage.

V. Betegli, au laboratoire de Spengler, aurait coloré des spores du bacille tuberculeux de l'homme, des bovidés et des oiseaux avec ce qu'on entend par la B. (Btolein-méthode). Mais M. A. Calmette n'admet pas ce résultat. Il n'est pas guidé en cela par une idée préconçue. Dans le domaine des phénomènes physiques, étudiés par Charrin et ses élèves, on a établi que le bacille tuberculeux est très sensible à la lumière directe du soleil qui tue les cultures avec le temps suffisant. La lumière diffuse leur nuit également. Mais cette lumière met plusieurs mois à tuer des bacilles desséchés. Ces bacilles meurent également plus vite sur le tabac que sur le papier. Des expériences multipliées ont permis d'adopter ces faits comme acquis désormais. Ils peuvent éclairer la pathogénie dans un sens et la thérapeutique dans un autre. C'est pourquoi ils trouvent ici leur place.

On a aussi mesuré le temps que mettent certaines substances chimiques à tuer le bacille tuberculeux. Le phénol à 5 % le tue en huit heures. La soude à 5 % le tue en 24 heures, le formol à 2,5 % dans le même temps. On n'est pas certain de l'action du sublimé à 1 o/oo. On connaît les effets des concentrations supérieures de ces divers corps. Il est évident qu'ils arrivent à tuer le bacille.

Pour compléter ce qui a été dit à propos des analyses qui furent effectuées sur le bacille de la tuberculose, il reste à dire un mot de l'hypothèse de Mèche qui admet l'état saprophytique de ce microorganisme et dit l'avoir trouvé dans les plantes qui présentent l'échauffement spontané. Bezançon et Philibert qui avaient déjà essayé des analyses élémentaires n'ont pas rejeté l'hypothèse de Mèche. Ces auteurs ont été frappés de la grande quantité d'acide phosphorique trouvé dans les cendres des cultures. Ils ont également trouvé une nucléo-albumine, nucléine dédoublée par l'acide sulfurique qui donne une protamine et l'acide nucléinique, riche en bases puriques et en acide phosphorique. La chitine est la principale substance du bacille. Ce bacille atténué dans sa virulence peut donner, d'après la grande majorité des auteurs, des lésions semblables, chez le cobaye, aux lésions que donne le bacille de Thimothée, c'est-à-dire une splénohépatite plastique. Par quel mécanisme chimique ou biologique ? Par ses toxines dont certaines peuvent agir comme catalyseurs, dont les

autres changent franchement de constitution au cours de leurs réactions sur les phosphatides lipoidiques. Mais ce n'est qu'une hypothèse, une simple vue de l'esprit que le laboratoire n'a pas encore confirmée.

IX -- La tuberculine et quelques unes de ses réactions

D'après les recherches de Kulm, la tuberculine, en général, contiendrait des dentéro-albuminoïdes, de l'acro-albumose, des peptonés, du tryptophane et un corps analogue à l'indol. Les tuberculines, car il en existe un certain nombre dont chacune répond à un mode de préparation spécial précipitent toutes par le sulfate d'ammoniaque, ce qui est compréhensible, par l'acétate de fer, par le tanin. L'acide acétique en excès les redissout, l'acide picrique les précipite. Ce précipité à l'acide picrique, d'aspect floconneux, présente la particularité de se dissoudre à 100° et de se reproduire à froid. Les cendres de tuberculine fournissent des phosphates de potassium et de magnésium.

D'après Briègues, l'analyse élémentaire de la tuberculine en général, comprend :

Carbone.....	= 48,13 o/o
Hydrogène.....	= 7,06 o/o
Azote.....	= 14,46 o/o
Soufre.....	= 1,76 o/o
Phosphore.....	= ?

Proskaner a donné une autre analyse qui diffère peu de celle de Brieger. Il convient de comparer les analyses élémentaires de la tuberculine avec celle du bacille tuberculeux. Les unes peuvent éclairer les autres. L'endotoxine bacillaire, élément des tuberculines faites de bacilles tuberculeux broyés et émulsionnés, contient .

- 1° Une nucléine dédoublable ;
- 2° Un acide tuberculino nucléinique ;
- 3° Une protamine cristallisable ;
- 4° Une tuberculine dérivée d'un acide thymique particulier à la tuberculine.

André Jousset (1) a cru pouvoir affirmer à la suite de ses recherches biologiques sur la tuberculine, qu'elle n'accompagne ni les albumines, ni les peptones dans les bouillons de culture, mais les acides animés et les dérivés de désintégration des molécules complexes.

Borel a montré que la tuberculine obtenue par bacilles broyés et chauffés à 100° tue les cobayes sains à la dose de 0^m,^mgr.5. D'autres ont dit que 0^m,^mgr. 1 suffit à produire le même effet. L'on a vu combien sont sensibles à la tuberculine, les cobayes tuberculisés qu'un huit centième de milligramme suffit à tuer. Différentes dans leurs effets, les différentes tuberculines prépa-

(1) André JOUSSET. — Comptes rendus de l'Académie de médecine. Paris, 2 Juin 1914.

rées diversement semblent se différencier chimiquement par plusieurs éthers anisés. Ainsi, la tuberculine préparée avec la neurine contient essentiellement le triméthyléthylammonium. Cet éther, d'après Calmette, tue dans la même proportion que la tuberculine. C'est une constatation simple mais intéressante.

Certains auteurs ont supposé l'existence dans la tuberculine, d'un facteur d'anaphylaxie, la tuberculine agissant comme toxine bacillaire. D'après Krauss, Loïwenstein et R. Volk (1), il n'en serait rien. Ces auteurs, pour affirmer que la réaction de la tuberculine ne porte en elle aucun effet anaphylactique, se basent sur le fait qu'il existe dans le sérum d'animaux anaphylactisés, un anticorps ou sensibilisine. Mais, recherché dans le sérum du sang de sujets tuberculeux, l'anticorps n'a pas été trouvé. D'où ils ont conclu que la tuberculine n'a pas de sensibilisine. D'après eux, elle est toxique et porte en elle-même l'élément toxique surtout vis à vis des tuberculeux, chez qui elle donne des anticorps spéciaux des anticutines par exemple, qui seraient capables de neutraliser l'action de la tuberculine. On dirait que les auteurs de Vienne jouent sur les mots. Ces anticorps spéciaux sont si proches parents des anticorps qu'ils reconnaissent aux sérums d'animaux anaphylactisés, qu'on se demande si leur criterium repose sur un fait réel. Qu'elle agisse comme simple toxine, si la tuberculine produit, comme beaucoup d'auteurs déclarent l'avoir observé, de l'anaphylaxie, c'est qu'elle contient en elle un facteur essentiel d'anaphylaxie et se conduit comme les autres sérums qui font de l'anaphylaxie, le sérum antimingocoxique, par exemple. Jusqu'à quel point aurait-on le droit de distraire la tuberculine de tout un monde qui tient aux enzymoïdes, alors que sa préparation est identique à celle des vaccins ?

D'autre part, d'après Besredka, les cobayes tuberculeux arrivés à un degré avancé de cachexie, ne réagissent plus à la tuberculine. Mais, ce n'est pas vis à vis de la tuberculine seule qu'il se comportent ainsi, mais même vis à vis de toute sorte de toxines. Pour résoudre le problème dont la solution en entraînerait bien d'autres, il conviendrait d'en rechercher les éléments qui nous échappent, dans les équilibres fugaces qui se présentent au cours des synthèses des divers éléments constitutifs comme groupes chimiques de tuberculine, comme aussi dans les équilibres chimiques aussi transitoires qui se produisent au cours des synthèses nucléaires et protoplasmiques, d'étudier enfin l'un des deux groupes d'équilibre ou l'action de l'autre dès que le contact est établi dans l'organisme vivant. Tout cela paraît théorique. Mais il nous est permis d'espérer en l'avenir de fécondité de nos laboratoires où la coordination des efforts de spécialistes compétents n'aura pas connu les préoccupations étrangères aux recherches scientifiques.

(1) KRAUSS, LOWENSTEIN et R. VOLK : (Zur das mechanismus der tuberkulinreaktion.) (Institut de Sérothérapie de Vienne. -- 2 mars 1911.)

En essayant de montrer ce qu'il y a d'acquis et d'indiquer pour le futur ce qui reste à acquérir en chimie biologique pour tout ce qui touche à la lésion bacillaire, aucune illusion n'est permise. Les données de la chimie biologique ne sauraient être ici que la matière première destinée à servir avec les données empruntées à d'autres domaines à l'interprétation de toute la pathogénie de la bacillose du nourrisson. Forcément, en bien des points, le cadre de ce travail spécial se trouve dépassé par la portée des expériences faites et des jugements formulés.

De la manière assez différente dont le bacille tuberculeux se comporte à l'égard de malades d'âge différents, surtout à l'égard du jeune et fragile organisme considéré, on peut tirer des conclusions spéciales. Avant d'en arriver à ce point, il reste encore à envisager un côté particulier de la question de défense de l'organisme, défense physiologique et défense chimique, si l'on peut oser risquer pareille prétention, car avant même d'en entreprendre la réalisation, il est aisé de présupposer qu'elle dépassera nos moyens présents. Ce qui suit n'est qu'un aperçu sommaire des caractères des toxines et tuberculines manifestées dans leur réaction sur les cellules vivantes.

X — Défense leucocytaire contre le bacille tuberculeux

Nous savons que les globules blancs sont riches en phosphatides lipoidiques. Le premier et principal adversaire que trouve le bacille de la tuberculose dans l'organisme, c'est le globule blanc. L'attraction du globule blanc pour les microorganismes étrangers et réciproquement ne saurait s'expliquer sans un état d'équilibre chimique transitoire chez le leucocyte dont les composants instables présentent une chimiotaxie positive, une affinité, comme disaient les anciens chimistes, pour les composants de microorganismes étrangers qui déterminent par leur contact des dislocations moléculaires et des synthèses plus stables. Tel est le fait fondamental du principe. Si, à cette première rencontre isolée s'ajoutent comme c'est toujours le cas, le nombre de l'un des deux partis, ce nombre agira selon le coefficient de force destructive du microorganisme isolé multiplié par autant d'unités que le nombre en représentera. Ce qui est vrai du bacille l'est aussi du globule blanc. Il y a rarement égalité entre les effets antagonistes. La toxine à elle seule peut compromettre la résistance du globule, d'où blessure mortelle suivie de mort. Et le bacille s'alimente, évolue, prolifère, versant ses toxines qui font l'office de troupes de premier choc dans la bataille. Il faut le plus souvent un bien plus grand nombre de globules blancs pour neutraliser l'action de

l'étranger. Et il arrive que le nombre n'y suffit pas toujours. Parfois, chez certains organismes héredo-prédisposés, il suffira d'un seul bacille pour déclencher l'écroulement. L'élément leucocytaire, dans ce cas, se trouve atteint si profondément, qu'il est plutôt un aliment qu'un adversaire. On pourrait formuler une loi qui ne pourrait aisément se vérifier, par exemple : « Le nombre des bacilles nécessaires pour chacune de leur espèce, avec la quantité correspondante de leurs toxines, à tuer un organisme vivant est fonction de la résistance leucocytaire ». On a tenté d'inventer des vaccins qui créent des anticorps susceptibles de jouer contre le bacille tuberculeux et ses toxines, le rôle contraire que ses toxines jouent chez les prédisposés, par exemple, à l'égard des leucocytes. On a essayé de diminuer la virulence et la résistance du bacille tuberculeux à l'absorption leucocytaire.

Deux séries d'expériences du Dr A. T. Salimbeni (1), de l'Institut Pasteur, de Paris, sont intéressantes à signaler au sujet des vaccins antituberculeux recherchés dans ce but.

Dans la première série : — On a pris les globules blancs des cobayes immunisés, avec lesquels on a expérimenté les anticorps. On a vu que chez des animaux faiblement immunisés, l'exsudat péritonéal, riche en leucocytes, possède bien quelques propriétés préventives, alors que, à la même dose, le sérum seul ou même additionné de leucocytes, mais qui proviennent d'animaux neufs, non immunisés, ne manifeste aucune propriété préventive.

Dans une seconde série, on croit démontré que, toutes proportions gardées, et à poids égaux, le pouvoir préventif des leucocytes chez les animaux hypervaccinés est de beaucoup supérieur à celui du sérum.

C'est donc dans les leucocytes qu'il faut chercher les antitoxines développées par les toxines des tuberculines ou du bacille tuberculeux. Voici l'observation au cours d'une injection de vaccin du Docteur Salimbeni :

« Utilisons l'exsudat complet. Quand on injecte dans le péricote d'un cobaye neuf en même temps que les microbes une quantité suffisante d'exsudat péritonéal d'un cobaye vacciné, l'englobement des microbes par les leucocytes de celui-ci est, pour ainsi dire, complet dans les dix minutes qui suivent l'injection, ces leucocytes se présentent modifiés profondément, gonflés, désagrégés, réunis en amas plus ou moins volumineux, entourés d'une couche hyaline. Les microbes libres ou renfermés dans les leucocytes en voie de dissolution gardent encore, pour la plupart, leur forme caractéristique.. »

L'auteur voit dans ce qu'il note une preuve à l'appui de l'origine leucocytaire des substances actives qu'on trouve dans le sérum des animaux vaccinés. Evidemment, il serait difficile de trou-

(1) Dr A. T. SALEMBENI. — Annales de l'Institut Pasteur, pages 558 à 566, Paris, année 1909.

ver ailleurs, dans les tissus, un groupe de faits aussi démonstratifs. Ceci a son importance. Les résultats des recherches précitées démontreraient au surplus que chez un animal neuf, les anticorps issus de la destruction des leucocytes provenant d'un animal vacciné, agissent sur les microbes d'une façon plus énergique et plus complète que le sérum du même animal. Entendu. Mais nous ne sommes ni sur la voie d'un vaccin efficace, analogue à celui qu'on emploie contre la rage, ni sur un fait de pathogénie richement établi par une connaissance suffisante de la proportionalité d'action des anticorps sur les microbes et leurs toxines. Dans quelle mesure l'action de ces anticorps s'ajoute-t-elle à celle des leucocytes, ou n'est que juxtaposée à celle des leucocytes. Diminue-t-elle elle l'action des bacilles et de leurs toxines, soit en les isolant simplement, soit en les neutralisant par processus chimique ? Voilà la question qui n'est pas résolue et qu'il importerait de résoudre dans l'intérêt d'une thérapeutique devenue moins empirique. C'est ce qui fait désirer la connaissance physiologique, histologique et chimique du leucocyte des jeunes organismes où il est d'observation plus facile, la connaissance de tous les processus de pycnose par lesquels il passe avant d'aboutir au terme de désintégration de ses lipoides. L'efficacité de la thérapeutique en dépend.

Une porte vient d'être ouverte de manière quelque peu indiscreète sur un monde de connaissances étrangères le plus souvent au praticien. Sa responsabilité est bien lourde qui lui fait un devoir d'être à la fois physicien, chimiste, physiologiste, histologiste, pour être thérapeute. Pratiquement, il ne peut être tout cela. En médecine plus que partout ailleurs, la division du travail est la sauvegarde du bien. Mais que de progrès s'imposent !

Pour en revenir directement au sujet de ce chapitre, il y a lieu de rappeler ce qui a été dit des organismes en état de cachexie avancée qui ne réagissent plus à la tuberculine pas plus qu'aux autres toxines. Pourquoi ? La réaction sensible à l'observation est une manifestation de défense leucocytaire, de vitalité, d'énergie leucocytaire, de l'existence des leucocytes aptes au combat. Il n'y a rien de surprenant à ne plus voir ces phénomènes chez les cachectiques très avancés. On peut même dire qu'à partir du point où la violence de la réaction à la tuberculine est portée à son maximum, cette violence ne cessera de décroître chez le tuberculisé en raison directe de l'incapacité croissante de l'organisme à remplacer ses leucocytes perdus, même par des leucocytes débilités par les toxines. Ce fait physiologique pourrait être traduit par une courbe partant du sommet de l'angle des abscisses à 0, franchir le point d'intersection 1 correspondant à l'invasion, franchir graduellement les points 2, 3, 4 et 5 correspondant aux stades de progrès dans la violence de la réaction, aboutir au point maximum 6, pour décroître ensuite jusqu'à devenir tangente à l'abscisse. Sur l'axe des abscisses seraient portées les masses leucocytaires en action contre le bacille jusqu'à leur maximum 6, pour décroître

ensuite par carence de remplacement sur l'axe des coordonnées seraient portées les masses bacillaires en action. La mort peut survenir à partir du stade 9 sans complications. La courbe aurait une onde d'autant moins élevée que la masse bacillaire serait plus grande et la résistance leucocytaire plus petite. La défense de l'organisme s'en trouve abrégée dans la même proportion. Le même système de courbes sur axes d'abscisses et de coordonnées pourrait traduire ces autres phénomènes. Cette courbe indique une résultante de forces antagonistes ou pour mieux dire de deux systèmes antagonistes de groupes de forces en direction inverse, l'un l'organisme avec toute sa chimie, tendant à sa conservation, l'autre, la masse bacillaire avec toute sa chimie tendant à la destruction dudit organisme par concurrence vitale. Les lois mathématiques régissent ces faits biologiques tout comme le reste des choses.

Ici comme ailleurs, dans l'un des mondes où nous vivons, c'est toujours la loi du plus fort qui s'affirme. Tantôt c'est l'inertie relative qui a le dernier mot par la victoire du bacille tuberculeux sur un système d'équilibres mouvants réputés supérieurs dans la mesure où il s'adapte au monde extérieur, tantôt c'est le système des équilibres mouvants qui est l'organisme vivant, qui terrasse l'inertie relative d'un système capable d'adaptation moindre. Telle est la formule de l'attaque de l'organisme vivant par le bacille de la tuberculose et de la défense du même organisme contre le parasite, formule simple et schématique.

XI — De quelques effets indirects des lésions tuberculeuses

Quelques praticiens spécialisés dans le traitement des maladies du myocarde, des artères, du foie, du rein, comme Hanot, Potain, P. Teissier, pour ne citer que ceux-là, se sont préoccupés des effets lointains de la bacillose sur le cœur, l'appareil circulatoire, les voies biliaires et urinaires. Pour les uns, certains rétrécissements mitraux congénitaux seraient une indication d'hérédoprédisposition ou même de lésion tuberculeuse. Mais cela n'est pas démontré. Pour d'autres, les malformations congénitales de la cage thoracique seraient également des signes certains de la préexistence « in utero » de la lésion bacillaire. On remarque, à côté de ceci, d'autres déformations osseuses sans lésions bacillaires apparentes, des malformations pulmonaires où l'on constaterait une surface et un volume réduits de l'appareil respiratoire qui permettraient de leur soupçonner une cause bacillaire.

Quels sont les rapports qui peuvent lier comme effets de la même cause ces diverses malformations à la lésion bacillaire ou à l'hérédoprédisposition ?

Une insuffisance mitrale congénitale, pas plus qu'un trou de Botal, pas plus qu'une communication interventriculaire de nature embryonnaire ne peuvent relever d'une lésion tuberculeuse de l'œuf. L'on sait pourquoi. Il suffit de rappeler, en dépit de l'unique expérience, sujette à suspicion de Sizenfrey, que la fécondation et l'évolution de l'œuf sont incompatibles avec la coexistence du bacille tuberculeux dans les éléments de l'œuf. La relation de cause à effet entre ces malformations congénitales et l'existence du bacille dans l'œuf où elles se sont produites n'ont jamais été démontrées. C'est donc gratuitement qu'on affirme une relation pareille.

En second lieu, une malformation de la cage thoracique serait un indicateur de lésion bacillaire ? L'enfant n'a pas respiré. L'exercice défectueux de la fonction de l'appareil respiratoire post-partum n'a donc pas produit une malformation antérieure à la fonction. Le tissu de la cage thoracique du nouveau né n'a pas montré de lésions bacillaires. Reste l'hypothèse de l'intoxication intrautérine de l'œuf par les toxines bacillaires en circulation chez la mère. Mais la démonstration ne sera aucunement concluante puisque les mêmes déformations se produisent « in utero » chez des femmes qui ne présentent aucune lésion bacillaire, aucun caractère positif d'hérédité-prédisposition.

Les malformations osseuses, déviations du rachis en scoliose, cyphose, lordose congénitales, sont extrêmement rares. Et, dans ce cas, on ne leur a pas trouvé, pour cause, des lésions bacillaires. Ces malformations se produisent presque toujours au cours du développement de l'enfant. Ce n'est que dans ce cas qu'elles reconnaissent pour cause soit, le plus souvent, la lésion bacillaire, soit parfois le rachitisme et les positions vicieuses, ce qui ne concerne aucunement le nourrisson, sauf, peut-être la position vicieuse qui n'a rien à voir avec la tuberculose.

L'appareil pulmonaire réduit bilatéralement ou inégalement développé reconnaît-il pour cause la lésion bacillaire ? Pas davantage. Les preuves invoquées à l'appui de cette hypothèse sont des preuves à posteriori qui ne prouvent rien ou prouvent tout ce qu'on veut.

En fait, que l'atrophie uni ou bilatérale de l'appareil respiratoire prédispose l'organisme à la tuberculose en diminuant sa vitalité, sa résistance, on peut l'admettre sans difficultés. On peut aussi admettre que les malformations cardiaques ou osseuses gênent le développement normal de l'organisme par la limitation qu'ils apportent aux fonctions de nutrition ou de relation. Mais ici, comme en toutes ces malformations, la lésion bacillaire serait non pas la cause, mais l'effet. Mais encore dans quelle mesure ? Dans une mesure assurément fort discutable. On peut d'ailleurs retourner l'argumentation en faisant surgir un système général de compensation qui neutralise les effets des malformations.

a) Pour les malformations cardiaques, en général, la compensation d'un vice mitral ou autre n'est guère nécessaire, si elle se produit, à conjurer une lésion bacillaire qui a si peu de relations avec la stase en amont ou en aval, du sang circulant. D'ailleurs, le fait est tellement rare chez les nourrissons que l'intérêt d'une discussion sur cette matière est médiocre,

b) Dans les malformations congénitales de la cage thoracique la compensation se fait plus aisée qu'on ne croit, par refoulement de l'appareil pulmonaire dans les espaces angulaires ou concaves que détermine une pression sur une étendue quelconque de la surface thoracique. Et, l'on entre ainsi dans le cas normal.

c) Les malformations osseuses du rachis trouvent leur correctif dans les courbes de compensation. Qu'il s'agisse de cyphose, de scoliose ou de lordose, les viscères trouvent toujours dans les concavités de compensation, soit plus haut, soit plus bas, soit à droite, soit à gauche de leur centre normal de symétrie, les espaces nécessaires à leur fonction.

d) Les malformations de l'appareil pulmonaire, quand elles sont unilatérales sont généralement compensées par le développement du poumon qui, loin d'avoir subi l'atrophie se développe au contraire, dans un sens de compensation déterminé par la fonction même. En tout état de la cause, ces faits de malformation, rares chez le nourrisson, ne jouent pas dans le déterminisme de la lésion bacillaire, le rôle que les spécialistes en thérapeutique de chacun des groupes se sont plus à leur faire jouer. Doit-on rejeter absolument toute possibilité de prédisposition aux lésions bacillaires par malformation congénitale ? Tout ce qu'on peut dire, c'est que la prédisposition qui peut naître de ces malformations doit être réduite dans la plus faible mesure.

XII — Rôle de certaines infections

dans l'explosion bacillaire

Il arrive souvent, plus souvent qu'on ne l'a fait valoir, que le coryza, la grippe, la rougeole, la bronchite, la broncho-pneumonie, la pleurésie, l'érythème, la gastro entérite, l'anémie des nourrissons, les oreillons, la coqueluche, sont des infections qui précèdent l'entrée en scène de la tuberculose. Que de cas, ont vu leur origine dans un simple coryza, une bronchite d'apparence bénigne, une pneumonie, etc.!! Les observations prises à l'Hôpital Trousseau ne sont-elles pas presque toutes des exemples de bacillose qui ont éclaté au cours de l'une des infections précitées. Que de granulies ont apparu au cours d'une broncho-pneumonie de rougeole, d'une simple grippe mal définie, d'une coqueluche ! Evidemment, il n'y a rien de déterminé par le bacille tuberculeux. Mais ce bacille, qui se trouve

dans une forte proportion chez les nourrissons de quelques mois, aura pas de bacillose s'il n'y a pas au préalable invasion de l'orgasmoit dans les fosses nasales, soit dans les ganglions de la circulation lymphatique, mais qui s'y trouve impuissant, le plus souvent, à l'état de torpeur, entre en éveil dès que les forces leucocytaires sont comme déviées par l'infection intercurrente. Les toxines développées d'une rougeole, d'un coryza, d'un érythème neutralisent la résistance leucocytaire aux toxines du bacille tuberculeux.

L'effraction se produit, la tuberculose envahit, parfois se déchaîne en torrent granulique. L'organisme en devient la proie. L'on assiste alors au véritable phénomène de l'anaphylaxie. La rougeole, pour ne citer que ce cas présentement, a, par ses toxines, sensibilisé l'organisme à un point extrême. C'est le pneumocoque qui entre le premier en scène. Les toxines de ce dernier acquièrent de la virulence au point que les leucocytes ne sachant plus où faire front, se trouvent dominés, submergés, absorbés. Si, par malheur, comme c'est souvent le cas, un ou plusieurs bacilles tuberculeux sont témoins de la lutte, n'étant plus tenus en respect, attaquent, c'est la prolifération torrentueuse, c'est la granulie foudroyante qui emporte en quelques jours le petit être. Tel est le tableau de l'anaphylaxie qui précède l'infection bacillaire métaphoriquement dépeintes l'une et l'autre.

En réalité, les choses sont plus compliquées. Les toxines du microorganisme spécifique de l'infection qui fraye la voie à la tuberculose agissent sur les leucocytes pour leur propre compte. Les leucocytes qui en triomphent n'en triomphent pas impunément. Ils ont perdu au contact, des molécules disloquées de nucléïnes et de lipoides qui demandent du temps à se reconstituer pour remettre le globule blanc dans sa force primitive. Le bacille tuberculeux, avec ses toxines, agit dans l'intervalle en aggravant la situation du leucocyte qui devient inguérissable.

La désintégration moléculaire s'effectue d'autant plus rapide, d'autant plus complète qu'elle se trouvait amorcée déjà, qu'elle se trouve continuée en laissant d'autant plus complète l'intégrité du bacille tuberculeux que celui-ci disloque avec d'autant moins d'efforts, d'autant moins de pertes, puisque ce sont les pertes des premières attaques qui sont les plus graves. Tel est le mécanisme vraisemblable.

Coryza et grippe agissent de la même manière en réduisant les capacités de résistance du fragile organisme. Le bacille tuberculeux achève le reste aisément. La diarrhée infantile n'est souvent qu'une manifestation de bacillose intestinale et péritonéale surtout lorsqu'elle se trouve brusquement interrompue par de courtes périodes de constipation. Il peut y avoir gastro-entérite et diarrhée relevant d'une cause différente de celle de la lésion bacillaire, amener à bref délai un état d'athrepsie auquel met fin par la mort une granulie tardive.

Les pleurésies, moins fréquentes chez les nourrissons, coexistent presque toujours avec des foyers pneumoniques diagnostiqués ou non. Elles sont à peu près toujours une manifestation bacillaire et presque toujours séro-fibrineuses. L'épanchement peut se cloisonner. L'une des autopsies a montré de la symphyse pleurale aux deux sommets, de l'épanchement séro-fibrineux et de nombreux petits tubercules dans le parenchyme pulmonaire. Les ganglions trachéo-bronchiques étaient pris dans ce cas. Par l'histoire du petit malade on devait conclure à la bacillose récente, car le diagnostic de pneumonie franche s'était imposé au début. En moins de deux mois, le mal avait fait son œuvre. La bacillose, dont aucun signe n'avait été fourni auparavant, puisque l'enfant jouissait d'une parfaite santé, s'est développée ensuite et localisée surtout au poumon qui portait le foyer pneumonique. L'autre n'avait subi qu'un commencement d'invasion manifestée par grains miliaires, sous les symphyses pleurales, dans le parenchyme.

On a bien vu des bacilloses suivre des coqueluches, mais ces cas ne se sont présentés que dans les salles d'enfants plus développés. En 1919, durant les mois où nous nous sommes trouvés à la crèche de l'hôpital Trousseau, ce cas ne s'est pas présenté chez les tout petits. Mais il existe, d'après le témoignage de certains cliniciens. Reste à savoir si, dans ce cas, la tuberculose n'est pas toujours à l'état latent dont la coqueluche la réveille.

Pour ce qui est de l'érythème, on a observé des coïncidences nombreuses avec la tuberculose. Dans la seconde enfance on a fait de l'érythème noueux une manifestation certaine de bacillose. Aucun cas typique n'a pu être observé à la crèche de l'hôpital Trousseau alors qu'il s'en est manifesté d'évidents chez les enfants plus avancés en âge des services voisins.



CONCLUSION

I. — Toutes les statistiques proclament nulle ou extrêmement rare la bacillose dans les premiers jours qui suivent la naissance. Par contre, ces mêmes statistiques la démontrent de plus en plus fréquente à mesure que le bébé prend de l'âge. Ceci infirme gravement l'hypothèse de la contagion du spermatozoïde et de l'ovule dont l'existence ne paraît pas compatible avec le bacille envahisseur.

II. — L'hérédité prédisposition est un fait vérifié. Les toxines filtrantes de la mère tuberculeuse anaphylactisent ou hyperimmunisent le nourrisson. Elles le rendent hypersensible ou temporairement résistant au bacille.

III. — L'invasion par le bacille tuberculeux est toujours précédée dans la cellule vivante par l'action préparatoire des toxines qui agissent comme enzimoïdes modificateurs des équilibres chimiques des lipoïdes et groupements albuminoïdes plus complexes.

IV. — Par l'étude des produits de désintégration des groupements chimiques cellulaires, synthèses chimiques plus simples et plus stables qui libèrent de l'énergie, on est conduit à définir les modalités pathogéniques susceptibles de déterminer des adaptations de thérapeutique nouvelle.

V. — L'action considérée des agents physiques et chimiques : lumière, température, iode, oxygène naissant, ozone, altitude, etc., etc., sur la lésion tuberculeuse, indique une hygiène préventive spéciale et recommandable tant aux bacillaires qu'aux hérédoprédisposés.

VI. — Les statistiques révélatrices des lésions tuberculeuses dans les divers organes, par ordre de fréquence, n'éclairent pas seulement la clinique, mais elles dirigent les efforts tendus vers la solution du grand problème de l'invasion bacillaire dont elles indiquent les principaux degrés en vitesse, étendue, intensité.

J. AMBIES.



LE DOYEN : M. **ROGER.**

PROFESSEURS : MM.

<i>Anatomie</i>	NICOLAS.
<i>Anatomie médico-chirurgicale</i>	CUNEO.
<i>Physiologie</i>	Ch. RICHET.
<i>Physique médicale</i>	André BROCA.
<i>Chimie organique et chimie générale</i>	DESGREZ.
<i>Bactériologie</i>	BESANÇON.
<i>Parasitologie et histoire naturelle médicale</i>	BRUMPT.
<i>Pathologie et thérapeutique générale</i>	Marcel LABBE.
<i>Pathologie médicale</i>	N....
<i>Pathologie chirurgicale</i>	N....
<i>Anatomie pathologique</i>	LETULLE.
<i>Histologie</i>	PRENANT.
<i>Opérations et appareils</i>	DUVAL.
<i>Pharmacologie et matière médicale</i>	POUCHET.
<i>Thérapeutique</i>	CARNOT.
<i>Hygiène</i>	BERNARD.
<i>Médecine légale</i>	BALTHAZARD.
<i>Histoire de la médecine et de la chirurgie</i>	MÉNÉTRIER.
<i>Pathologie expérimentale et comparée</i>	ROGER
<i>Clinique médicale</i>	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
<i>Hygiène et clinique de la première enfance</i>	MARFAN.
<i>Clinique des maladies des enfants.</i>	N....
<i>Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.</i>	DUPRÉ.
<i>Clinique des maladies cutanées et syphilitiques</i>	JEANSELME.
<i>Clinique des maladies du système nerveux</i>	P. MARIE.
<i>Clinique des maladies contagieuses</i>	TEISSIER.
<i>Clinique chirurgicale</i>	DELBET.
	LEJARS.
	HARTMANN.
	GOSSET.
	De LAPERSONNE.
<i>Clinique ophtalmologique</i>	LEGUEU.
<i>Clinique des maladies des voies urinaires</i>	BAR.
<i>Clinique d'accouchements</i>	COUVELAIRE.
<i>Clinique gynécologique</i>	BRINDEAU.
<i>Clinique chirurgicale infantile</i>	VAQUEZ.
<i>Clinique thérapeutique</i>	SEBILLEAU.
<i>Clinique Oto-rhino-laryngologique</i>	

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM
ALGLAVE
BRANCA
CAMUS
CASTAIGNE
CHAMPY
CHEVASSU
DESMARET
GOUGEROT
GRÉGOIRE
GUENIOT
GUILLAIN
LABBÉ (Henri)
LAIGNEL

MM
LANGLOIS
LECÈNE
LEMIERRE
LENORMAND
LEQUEUX
LEREBoullet
LÉRI
LOEPER
MOCQUOT
MULON
NOBECOURT
OKINCZYC
OMBREDANNE

MM
BARTHEY
RETTERRER
RIBIERRE
RICHAUD
ROUSSY
ROUVIÈRE
SCHWARTZ
SICARD
TANON
TERRIEN
TIFFENEAU
VILLARET
ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



BIBLIOGRAPHIE

- Annales de l'Institut Pasteur.* — Paris 1908, 1909, 1910, 1911, 1912, etc.
Armand DELILLE — 1912.
Dr A. T. SALIMBENI, pages 558 à 566, 1909.
TIFFENEAU et MARIE — Milieu synthétique optimum des cultures du bacille de Koch.
JUPILLE et DEBAINS — page 182 - 1915.
GUÉRIN — Expériences sur les sérums d'animaux hypérimuns - 1914
A. CALMETTE et GUÉRIN (ibidem.)
GUYESSE-PÉLISSIER — Cité par Mesnil.
- AVIRAGNET — Dans le traité des maladies des enfants par Grancher et Comby. Article du T. I, p. 751 et suiv (*Bulletin Médical*, Paris 1908).
- BERNARD Léon - Pathogénie des lésions non folliculaires de la tuberculose.
- BOUCHUT — Traité pratique des maladies des nouveaux-nés, des enfants à la mamelle et de la seconde enfance - 4^e édit. Paris. p. 967
- A. CALMETTE — L'infection bacillaire et la tuberculose de Koch (in 8^o Masson, édit. Paris, 1920.)
- CHARRIN — Traité de physique biologique T. I., p. 1105.
- COMBY Jules — Maladies de l'enfance p. 206 et suiv. 4^e édit. Paris 1902.
- DORSET-MARION — Central Biblioteka, bakter. Berlin 1903 T. xxx.
- HUTINEL — Maladies des enfants. T. I. et II.
- HATFIELD Marcus — Compend of diseases, p. 67, 1903 - Philadelphia.
- HAUD A. J. R. - Autopsy statistics at the children's Hospital New-York 1903
- JOUSSET André — Comptes-rendus de l'Académie de Médecine, Paris 1914
- KUSS — Thèse soutenue à la Faculté de Médecine de Paris 1898.
- LANDOUZY — Rapport à la IX^e Conférence de Bruxelles 1910.
- LEHMANN et NEUMANN — Manuel de Bactériologie, édit. française du Dr Philibert, Paris 1913.
- MALETERRE — Contribution à l'étude de la tuberculose de la première enfance, in 8^o, Nancy 1905.
- MARFAN — Maladies des enfants.
- MASSOL et CALMETTE — Comptes-rendus de la Société de biologie, 13 Juillet 1913.
- MOSNY et LÉON BERNARD — Prophylaxie de la tuberculose.
- NOBÉCOURT — Maladies des enfants, Paris 1918.
- PASCAL — Contribution à l'étude de la tuberculose chez les enfants du premier âge.
- ROBINSON, Dr E. WILSON, assistant — In public health bulletin. Philadelphia — Cincinnati.
- VOLK, R. LOWENSTEIN et KRAUS - Zur frage des mechanismus der tuberkulin reaktion. (Institut de Sero-thérapie de Vienne, 2 mars 1911)
- ZUNZ E. — Rapport au XIV^e Congrès français de Médecine, Paris 1920

